

Съвременна Медицина

Modern
medicine

LXV 1-2/2021



Съюз на българските медицински специалисти

С ВАШАТА ВОЛЯ И СИЛАТА НА Jardiance® (empagliflozin)

• Вече одобрен за лечение на възрастни със симптоматична хронична СННФИ¹

Без титриране 1 таблетка 10 mg веднъж
• дневно със или без храна

В реимбурсния списък на НЗОК с код AF587 с ниво на заплащане 75%

PC-BG-100842

Информация от кратката характеристика на продукта:

JARDIANCE 10 mg филмирани таблетки. **Състав:** Всяка таблетка съдържа empagliflozin 10 mg. **Терапевтични показания:** 1. Захарен диабет тип 2 - Empagliflozin е показан за лечение на възрастни с недостатъчен контрол на захарен диабет тип 2 като допълнение към диетата и упражненията - като монотерапия в случаи, когато употребата на метформин е неподходяща поради непоносимост и в допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет. 2. Сърдечна недостатъчност - Empagliflozin е показан при възрастни за лечение на симптоматична хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване. **Дозировка и начин на приложение:** 1. При захарен диабет тип 2 - препоръчителната начална доза е 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно. Когато емпаглифлозин се използва в комбинация със СУП или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза СУП или инсулин, за да се намали риска за хипогликемия. 2. При сърдечна недостатъчност - препоръчителната доза е 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно.

Специални популации:

Бъбречно увреждане

При пациенти със захарен диабет тип 2 ефикасността на емпаглифлозин по отношение на гликемичния контрол зависи от бъбречната функция. За намаляване на сърдечносъдовия риск като допълваща терапия към стандартната терапия, при пациенти с eGFR под 60 ml/min/1,73 m² трябва да се използва доза 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно (вж. Таблица 1). Тъй като ефикасността на емпаглифлозин по отношение на гликемичния контрол е понижена при пациентите с умерено бъбречно увреждане и вероятно липсва при пациентите с тежко бъбречно увреждане, ако е необходим допълнителен гликемичен контрол, трябва да се обмисли добавяне на други антихипергликемични средства. За препоръки относно коригиране на дозата според eGFR или CrCl, вж. Табл. 1.

Таблица 1: Препоръки за коригиране на дозата^a

Показание	eGFR [ml/min/1,73 m ²] или CrCl [ml/min]	Обща дневна доза
Захарен диабет тип 2	≥60	Започнете с 10 mg емпаглифлозин. При пациенти, които понасят 10 mg емпаглифлозин и за които се налага допълнителен гликемичен контрол, дозата може да се увеличи до 25 mg емпаглифлозин.
	45 до <60	Започнете с 10 mg емпаглифлозин ^b . Продължете с 10 mg емпаглифлозин при пациенти, които вече приемат емпаглифлозин.
	30 до <45 ^b	Започнете с 10 mg емпаглифлозин. Продължете с 10 mg емпаглифлозин при пациенти, които вече приемат емпаглифлозин.
	<30	Емпаглифлозин не се препоръчва.
Сърдечна недостатъчност (със или без захарен диабет тип 2)	≥20	Препоръчителната дневна доза е 10 mg емпаглифлозин.
	<20	Емпаглифлозин не се препоръчва.

^a Вижте точка 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2

^b Пациенти със захарен диабет тип 2 и установено сърдечносъдово заболяване.

За лечение на сърдечна недостатъчност при пациенти със или без захарен диабет тип 2 лечението с емпаглифлозин 10 mg може да започне или да се продължи до достигане на eGFR 20 ml/min/1,73 m² или CrCl 20 ml/min.

Не трябва да се използва емпаглифлозин при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (end stage renal disease - ESRD) или при пациенти на диализа. Няма достатъчно данни в подкрепа на приложението при тези пациенти (вж. точка 4.4, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане. Не се препоръчва употреба на емпаглифлозин при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата въз основа на възрастта. При пациенти на 75 години и по-възрастни трябва да се има предвид повишеният риск за хиповолемиа. При пациенти на възраст 85 години и повече, не се препоръчва започване на терапия с емпаглифлозин.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на емпаглифлозин при деца и юноши не са установени.

Начин на приложение: Таблетките може да се приемат със или без храна.

Противопоказания: Сърдечносъдовото вещество или активното вещество или към някое от помощните вещества.

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба: Емпаглифлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1 или при пациенти с диабетна кетоацидоза. При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с емпаглифлозин трябва да се преустанови незабавно. Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургически интервенции или поради остри сериозни заболявания. И в двата случая лечението с емпаглифлозин може да се възобнови, след като състоянието на пациента се стабилизира. При лечение с емпаглифлозин се наблюдава повишение на хематокрита. Емпаглифлозин може да доведе до умерен спад на кръвното налягане. Необходимо е повишено внимание при пациенти, за които индуцираният от емпаглифлозин спад на кръвното налягане може да представлява риск, като пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, такива на антихипертензивно лечение или с анамнез за хипотония, или на възраст 75 години и повече. Необходимо е да се обърне специално внимание на приема на течности при тези пациенти, в случаи на едновременно приложение на лекарствени продукти, които могат да доведат до хиповолемиа (напр. диуретици, ACE-инхибитори). Трябва да се има предвид временно прекъсване на приема на емпаглифлозин при пациенти с усложнени инфекции на пикочните пътища. Съобщава се за постмаркетингови случаи на некротизиращ фасциит на перинеума (известен също като гангрена на Фурнье) при пациенти от женски и мъжки пол, приемащи SGLT2 инхибитори. Това е рядко, но сериозно и потенциално животозастрашаващо събитие, което изисква спешна хирургична интервенция и лечение с антибиотици. Наблюдава се увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст) при провеждащи се дългосрочни клинични проучвания с друг инхибитор на SGLT2. Няма опит с емпаглифлозин при сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA. Поради механизма на действие, пациентите, които приемат емпаглифлозин, ще имат положителни тестове за глюкоза в урината. Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Взаимодействия: Емпаглифлозин може да засили диуретичния ефект на тиазидите и бримковите диуретици и може да повиши риска за дехидратация и хипотония. Фармакокинетиката на емпаглифлозин не се повлиява при едновременно приложение с метформин, глимеипирид, пioglitazon, ситаглипин, линаглиптин, варфарин, верапамил, рамиприл, симвастатин, тораземид и хидрохлоротиазид. Проучванията за взаимодействията, проведени при здрави доброволци, показват, че емпаглифлозин няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, глимеипирид, пioglitazon, ситаглипин, линаглиптин, симвастатин, варфарин, рамиприл, дигоксин, диуретици и перорални контрацептиви.

Фертилитет, бременост и кърмене: Липсват данни от употребата на емпаглифлозин при бременни жени. Проучванията при животни показват, че емпаглифлозин преминава през плацентата в късните периоди на бременността в много ограничена степен, но не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с ранното ембрионално развитие. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на емпаглифлозин по време на бременност. Липсват данни при хора за екскрецията на емпаглифлозин в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Емпаглифлозин не трябва да се прилага в периода на кърмене. Не са провеждани изпитвания с емпаглифлозин за ефекта върху фертилитета при хора.

Нежелани лекарствени реакции: Общата честота на нежелани събития при пациентите на лечение с емпаглифлозин е била сходна с тази при лекуваните с плацебо. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипогликемия при едновременна употреба със СУП или инсулин. Чести нежелани лекарствени реакции: вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции; инфекции на пикочните пътища; жажда; сърбеж; повишено уриниране; повишени серумни липиди. Нечести: уртикария, хиповолемиа, хиповолемиа, дисурия, повишено ниво на креатинина в кръвта и повишен хематокрит. Редки: диабетна кетоацидоза.

ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ ПО ЛЕКАРСКО ПРЕДПИСАНИЕ.

Преди да предприемете Jardiance®, моля прочетете съответната актуална Кратка характеристика на продукта (КХП), достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: www.ema.europa.eu. Актуалната КХП може да Ви бъде предоставена и от медицинския представител на Бьорингер Ингелхайм. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. Нежелани лекарствени реакции трябва да бъдат съобщавани директно към Изпълнителната Агенция по Лекарствата (www.bda.bg) или към локалния офис на Бьорингер Ингелхайм (e-mail: PV_local_Bulgaria@boehringer-ingenelheim.com).

За допълнителна информация:

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ - клон България КЧТ

Адрес: гр. София 1505, бул. Ситняково 48, ет. 8, Сердика офиси 808, 807А, тел: 02/ 958 79 98



1-2/2021

LXV



Съвременна медицина

Орган на Съюза на българските медицински специалисти

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор:

Проф. Б. Богов

E-mail: bbogov@gmail.com

Зам. гл. редактор:

Проф. Зл. Коларов

E-mail: zkolarov@abv.bg

Научен секретар:

Доц. Р. Кръстева

E-mail: krasteva_r@yahoo.com

Членове:

Проф. К. Ангелов

Проф. М. Георгиев

Проф. С. Монов

Чл.-кор. проф. А. Гудев

Проф. К. Янев

Доц. Р. Иванова

Проф. З. Каменов

Проф. Д. Костадинов

Проф. Г. Куртева

Проф. Ц. Кътова

Проф. М. Маринов

Проф. Л. Матева

Проф. В. Миланова

Проф. П. Минчев

Проф. К. Карамфилов

Проф. Л. Митева

Проф. Е. Наумова

Проф. Г. Начев

Проф. А. Николов

Проф. Д. Петрова

Проф. П. Переновска

Доц. М. Любомирова

Чл.-кор. проф. Н. Петров

Проф. Д. Буланов

Доц. К. Рамшев

Проф. Р. Рашков

Проф. И. Салтиров

Проф. Д. Свинаров

Доц. Д. Цонева-Тобова

Доц. М. Атанасова

Проф. Ю. Петрова

Акад. проф. Л. Трайков

Проф. В. Хаджидеков

Доц. Е. Хаджиев

СЪДЪРЖАНИЕ

Оригинални статии

Д. Русенов. Зависимост между метода на паренхимна дисекция и честотата на специфични пострезекционни усложнения 3

Ст. Панайотов, Дж. Маджаров. Значимост на имиграционните процеси като фактор за генетичното биоразнообразие на *Mycobacterium tuberculosis* в България 8

Клинични случаи

Н. Димчова, И. Терзиев, В. Маринов, Н. Оливейра, Л. Кандатил, Е. Тодорова, В. Митев, Ж. Кардозо, Г. Чернев. Верукозен карцином и верукозен карцином-подобни лезии: дерматохирургичен подход в 3 избрани случая 16

Н. Калфова, Хр. Нешев, Д. Казакова. Очни прояви при миастения гравис 22

Обзори

Цв. Великова, А. Михова, М. Перухова, И. Иванова, М. Пешевска-Секуловска, А. Куков, Н. Юркова, А. Станчева, И. Алтънкова. Имунни отговори, осъществявани чрез Th17 и T-регулаторни лимфоцитни субпопулации в черен дроб 32

А. Николова, М. Крулев. Фемороацетабуларен импинджмънт – исторически преглед и епидемиология 40

Съобщение

Ст. Г. Иванов, В. Г. Велев. Клиничен случай на външна ендометриоза в оперативен цикатрикс 53

На Вашето внимание

Изисквания към авторите 56

Адрес на редакцията:

СБМС, София, 1431, ПК-63, ул. "Св. Георги Софийски" № 1

Включено е в международния регистър на периодичните издания – ISSN 0562-7192
и в БД Българска медицинска литература при ЦМБ, МУ – София

EDITORIAL BOARD**Editor in chief:**

Prof. B. Bogov

E-mail: bbogov@gmail.com**Deputy editor:**

Prof. Zl. Kolarov

E-mail: zkolarov@abv.bg**Scientific secretary:**

Assoc. prof. R. Krasteva

E-mail: krasteva_r@yahoo.com**Editorial staff:**

Prof. K. Angelov

Prof. M. Georgiev

Prof. S. Monov

Corr. memb. prof. A. Gudev

Prof. K. Yanev

Assoc. Prof. R. Ivanova

Prof. Z. Kamenov

Prof. D. Kostadinov

Prof. D. Kurteva

Prof. Ts. Katova

Prof. M. Marinov

Prof. L. Mateva

Prof. V. Milanova

Prof. P. Minchev

Prof. K. Karamfilov

Prof. L. Miteva

Prof. E. Naumova

Prof. G. Nachev

Prof. A. Nikolov

Prof. D. Petrova

Prof. P. Perenovska

Assoc. Prof. M. Lyubomirova

Corr. memb. prof. N. Petrov

Prof. D. Bulanov

Assoc. Prof. K. Ramshev

Prof. R. Rashkov

Prof. I. Saltirov

Prof. D. Svinarov

Assoc. Prof. D. Tsoneva-Tobova

Assoc. Prof. M. Atanasova

Prof. Yu. Petrova

Acad. prof. L. Traykov

Prof. V. Hadjidekov

Assoc. Prof. E. Hadzhiev

Original articles

D. Rusenov. Relation between the method of parenchymal dissection and the incidence of specific postresection complications 3

S. Panaiotov, D. Madzharov. Significance of immigration processes as a factor for the genetic biodiversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Bulgaria 8

Case reports

N. Dimchova, I. Terziev, V. Marinov, N. Oliveira, L. J. Kandathil, E. Todorova, V. Mitev, J. C. Cardoso, G. Tchernev. Verrucous carcinoma and verrucous carcinoma-like lesions: dermatosurgical approach in 3 selected cases 16

N. Kalfova, Hr. Neshev, D. Kazakova. Eye symptoms of Myasthenia gravis 22

Surveys

Ts. Velikova, A. Mihova, M. Peruhova, I. Ivanova, M. Peshevska-Sekulovska, A. Kukov, N. Yurukova, A. Stancheva, I. Altankova. Immune responses via Th17 and T regulatory lymphocyte subpopulations in the liver 32

A. Nikolova, M. Krupev. Femoroacetabular impingement – historical overview and epidemiology 40

Communication

S. G. Ivanov, V. G. Velez. Clinical case of external endometriosis in postoperative scar 53

To your attention

Requirements to authors..... 56

Editorial address:

UNION OF MEDICAL SPECIALISTS IN BULGARIA

1, Sv. G. Sofiysky, Sofia 1431 Bulgaria

СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНА 1-2/2021

Централна медицинска библиотека, МУ – София

Езикова редакция: *И. Митева, В. Цъклева, В. Колев (англ.)*Страниране: *Д. Александрова*

Печат: j-point plus

ЗАВИСИМОСТ МЕЖДУ МЕТОДА НА ПАРЕНХИМНА ДИСЕКЦИЯ И ЧЕСТОТАТА НА СПЕЦИФИЧНИ ПОСТРЕЗЕКЦИОННИ УСЛОЖНЕНИЯ

Д. Русенов

*Клиника по чернодробна, жлъчно-панкреатична и обща хирургия
„Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ – София*

Резюме. Чернодробната резекционна хирургия в исторически аспект е едно от „най-младите“ направления в коремната хирургия, но едновременно с това тя бележи много бърз прогрес и непрекъснато развитие, които продължават дори и в наши дни. Една от предпоставките за това е усъвършенстването на техниките за паренхимна дисекция и дефинитивна хемо- и билиостаза.

Ключови думи: методи на паренхимни дисекции, пострезекционни усложнения

RELATION BETWEEN THE METHOD OF PARENCHYMAL DISSECTION AND THE INCIDENCE OF SPECIFIC POSTRESECTION COMPLICATIONS

D. Rusenov

*Clinic of Liver, Biliary Pancreatic and General Surgery
Acibadem City Clinic Tokuda Hospital – Sofia*

Abstract. Liver surgery is historically one of the „youngest“ areas in abdominal surgery, but at the same time it marks very rapid progress and continuous development, which continues even today. Development of liver resection surgery has been linked to a parenchymal dissection techniques and reliable hemostasis and biliostasis.

Key words: methods of liver resections, postresection complications

УВОД

Съвременният облик на чернодробната резекционна хирургия се дължи на авангардните постижения в редица области: а) образна диагностика; б) интервенционална ангиология; в) хепатология и интервенционална гастроентерология; г) техники и методи за паренхимна дисекция, деструкция, дефинитивна билио- и хемостаза; д) реанимация; е) цитостатична и хепатопротективна фармакология и др.

Съществуват различни методи на паренхимна дисекция при чернодробната резекционна хирургия – „crush and clamp“, ултразвуков дисектор (CUSA knife), Ultrascission и други устройства за дефинитивна хемо- и билиостаза [1, 2, 3].

Въвеждането на паренхимна дисекция по типа „finger fracture“ съкращава оперативното време и позволява овладяването на кръвеното от субсегментните съдове в оперативното поле, което от своя страна пък позволява тяхното лигиране или клипсиране. Използвана е за първи път от W. W. Keen [10] и след това е модифицирана и популяризирана от вьетнамския хирург Т. Т. Tung през 1963 г. [14]. Предприемането на всяка една чернодробна резекция трябва да е обосновано и аргументирано.

Методи за трансекция на черния дроб – предимства и недостатъци

Интраоперативната кръвозагуба е един от основните фактори, влияещи върху изхода и

резултатите в плановата чернодробна хирургия [16]. С тази теза K. S. Gurusamy и сътр. от Royal Free Hospital and University College School of Medicine, London, проучват *различните методи за паренхимна дисекция, създадени и прилагани с идеята за намаляване на кръвенето по време на чернодробната резекция*. Авторите анализират данните от Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register, публикувани в Cochrane Central Register of Controlled Trials, The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE и Science Citation Index Expanded (публикувани до март, 2008). В анализа на K. S. Gurusamy и сътр. се включват рандомизирани клинични проучвания, сравняващи различните методи за паренхимна дисекция без значение дали са използвани, или не, и какви са били (ако са използвани) методите за васкуларна оклузия и/или други способности за намаляване на кръвозагубата.

Анализите включват демографски данни, рискови фактори, морталитет и морбидитет, кръвозагуба, скорост на трансекцията и болничен престой при 7 рандомизирани проучвания, включващи общо 556 пациенти. Сравняват се CUSA (cavitron ultrasound surgical aspirator) срещу „clamp-crush“ метода (2 проучвания); RFDS (radiofrequency dissecting sealer) срещу „clamp-crush“ метода (2 проучвания); остро дисециране (sharp dissection) срещу „clamp-crush“ техниката (1 проучване) и Hydrojet срещу CUSA (1 проучване); CUSA, RFDS, hydrojet и „clamp-crush“ техниката (1 проучване).

Едното от двете проучвания, сравняващо RFDS и „clamp-crush“ техниката, установява, че честотата на инфекциозните усложнения и количеството на интраоперативната кръвозагуба са били по-значителни при RFDS в сравнение с „clamp-crush“ техниката, но не са отчетени разлики по отношение на необходимостта от хемотрансфузии, престоя в интензивно отделение и средния болничен престой.

Останалите проучвания не установяват сигнификантни разлики по отношение на мор-

талитета и морбидитета, лабораторните маркери за чернодробно паренхимно увреждане, чернодробна дисфункция, престоя в интензивно отделение и средния болничен престой.

Необходимостта от хемотрансфузии е по-рядка при „clamp-crush“ метода в сравнение с CUSA и hydrojet, докато по този показател няма разлика между „clamp-crush“ техниката и острата дисекция. „Clamp-crush“ техниката е по-бърза в сравнение с CUSA, hydrojet и RFDS, но липсват данни за разликата между острата дисекция и „clamp-crush“ техниката.

„Clamp-crush“ техниката е 2-6 пъти по-евтина в сравнение с останалите методи, като това зависи от броя операции годишно.

В заключение, цитираното сравнително проучване доказва, че „clamp-crush“ е метод на избор за паренхимна дисекция, тъй като не изисква допълнително оборудване, а новите методи (CUSA, RFDS, Hydrojet) нямат никакви предимства – не намаляват интраоперативната кръвозагуба, не скъсяват оперативното време и не намаляват честотата на морталитета и морбидитета.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

След като се запознахме с възможно най-голяма част от информацията по въпроса и базирайки се на предходни наши проучвания, формулирахме следната **цел**:

Определяне на евентуална прогностична роля на типа чернодробна резекция (анатомична или атипична) в комбинация с други интраоперативни характеристики (метод на дисекция на паренхима) за риска от възникване, честотата и тежестта на изява на ранните постоперативни специфични усложнения.

За постигане на тази цел си поставихме следните задачи:

1. Първоначална обработка на цялостната информация за пациентите, претърпели чернодробна операция (процедура) и селекция на подходящите кандидати за включване в проучването.

2. Анализ на данните при пациенти, претърпели чернодробна резекция, по отношение на индикацията за чернодробна резекция.
3. Анализ на техническите особености при извършване различните по вид процедури – метод за дисекция на паренхима.
4. Събиране и анализ на данните по отношение ранните постоперативни резултати (морталитет и общ морбидитет) и сравнителен анализ според техническите характеристики на хирургичната намеса.
5. На базата на цялостната статистически обработена информация – формулиране на изводи за съществуване на фактори с прогностично значение.
6. При евентуално установяване на подобни прогностични фактори, съобразяване с тях в бъдещата ни дейност и популяризирането им сред хирургичната общност с цел подобряване на ранните постоперативни резултати.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода януари 2007 – март 2018 в КЧЖПОХ, Аджибадем Сити Клиник МБАЛ „Токуда“, бяха извършени 1021 *интервенции върху черния дроб*:

Изключени бяха случаите на интервенция, различна от ЧР по дефиницията на ISGLS, а именно: *„отстраняване на част от чернодробния паренхим поради ангажиране от болен процес или травматична увреда, довела до девитализация на паренхима“*.

По този начин в проучването не попаднаха случаите на:

- ✓ хепатотомия;
- ✓ кистотомии и кисторезекции, практически без отстраняване на функциониращ или болен променен чернодробен паренхим;
- ✓ чернодробни биопсии, алкохолизация на тумори;
- ✓ лигиране на магистрални клонове на чернодробната артерия и/или порталната вена с цел хипоперфузия на даден участък (сегменти, лоб);

✓ *сутура на черния дроб при травми.*

Така в серията бяха включени общо 852 *случая на чернодробни резекции*.

Метод за паренхимна дисекция – CUSA knife, “crush and clamp”, Harmonic.

Резултати в съвременната чернодробна резекционна хирургия

Техниката „crush and clamp“ се оказва надежден метод в чернодробната хирургия [1-12]. Съвременни нейни модификации са използването на ултразвуков дисектор (Cutting UltraSound and Aspiration = CUSA knife), Ultrascission, “water jet”, лазерен и микровълнов тъканен коагулатор.

В специализираната литература попаднахме на няколко проучвания, публикувани преди 15-20 год. и сравняващи честотата на СПРУ според метода за паренхимна дисекция. Едно такова проучване е на Y. Yamashita и сътр. [13]. За периода 1985-1999 г. авторите извършват 679 чернодробни резекции. В началото на този период (1985-1986 год.) използват метода „crush and clamp“ или „остро сециране“, а след това – ултразвуков дисектор, като не отчитат сигнификантни разлики в честотата на специфичните компликации.

Интерес представлява и един метаанализ, включващ 7 рандомизирани проучвания с общо 556 пациенти, претърпели чернодробни резекции с голям обем [14,15]. Сравнението е в следните аспекти: а) дисекция на паренхима с CUSA срещу „clamp-crush“ (две проучвания); б) радиочестотен дисектор (radiofrequency dissecting sealer = RFDS) срещу „clamp-crush“ (2 проучвания); в) остро прекъсване (томиране) срещу „clamp-crush“ техниката (1 проучване); г) hydrojet срещу CUSA (1 проучване); д) CUSA, RFDS, hydrojet и техниката „clamp-crush“ (1 проучване).

Нито едно от другите проучвания не установява статистически достоверни разлики по отношение на морталитет, специфичен морбидитет, „повишаване“ на цитолитичните ен-

зими и/или чернодробна дисфункция, среден реанимационен и общ болничен престой. Необходимостта от кръвопреливане е била по-ниска след техниката clamp-crush в сравнение с CUSA и hydrojet, но не и спрямо „острото“ томиране на дроба. Clamp-crush-техниката е била най-бърза и между 2-6 пъти по-евтина от CUSA, hydrojet и RFDS.

СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Специфични пострезекционни усложнения след чернодробна резекция спрямо методите на паренхимна дисекция

Прилагали сме основно дисекция с CUSA и по метода „crush and clamp“. Без значение на техниката, всички видими с „невъоръжено око“ или с увеличителни очила (x4.0) кръвоносни съдове и билиарни канали в резекционната повърхност са лигирани със свободни и прошивни лигатури.

В прегледаните от нас оперативни протоколи и друга медицинска документация точна информация за метода на дисекцията установихме за 67.8% от АнатЧР (n = 156/230) и при 59.6% от АтипЧР (n = 371/622). На базата на това извършихме анализ между прилагането на CUSA и „crush and clamp“ техниката за паренхимна дисекция, от една страна, и честотата на СПРУ след прилагането на двете методики, от друга. Статистическият анализ не показва достоверни разлики между тях.

ОБСЪЖДАНЕ

Интраоперативната кръвозагуба е един от основните фактори, влияещи върху изхода и резултатите в плановата чернодробна хирургия, както и в други дялове на хирургията [17-20]. С тази цел потърсихме зависимост при различните методи за паренхимна дисекция, създадени и прилагани с идеята за намаляване на кървенето по време на чернодробната резекция.

В нашето изследване се прилагат единствено CUSA, Harmonic и „crush and clamp“ методиките за паренхимна дисекция.

Извършеният статистически анализ между прилагането на CUSA и „crush and clamp“ техниката за паренхимна дисекция, от една страна, и честотата на СПРУ след всеки от двата метода не показва достоверни разлики между тях. Въпрос на избор на екипа е, кой от тях ще бъде използван, за да се постигне минимална кръвозагуба, а от това – и възможно максимално добри резултати.

ИЗВОДИ

Различните школи и дори различните институции често споделят различни схващания, следват различни алгоритми, публикуват различни, дори понякога противоречиви резултати от проучванията си, а това води и до формулиране на противоречиви изводи.

Повечето от разгледаните метаанализи и рандомизирани, контролирани, проспективни изследвания са насочени към проучване

Таблица 1. Сравнителен анализ между честотата на специфични пострезекционни усложнения в зависимост от метода на паренхимна дисекция – CUSA и „crush and clamp“ техниката

Метод на дисекция	Усложнение	Статистика	АнатЧР n = 156	АтипЧР n = 371	Общо	P
Crush and clamp	Не	N	51	182	233	0.943
		%	91.1%	91.9%	91.7%	
	Да	N	5	16	21	
		%	8.9%	8.1%	8.3%	
CUSA	Не	N	87	141	228	0.312
		%	87.0%	81.5%	83.5%	
	Да	N	13	32	45	
		%	13.0%	18.5%	16.5%	

на фактори с евентуално прогностично значение по отношение на далечните резултати – свободна от болест преживяемост (DFS) и обща отдалечена преживяемост (OSR).

Подобен подход е оправдан от гледна точка на онкологичната епидемиология и статистика, но не и от гледна точка на персонализираната медицина и медицинския мениджмънт. Една „оправдана“ от онкологична гледна точка

намеса гарантира по-голям шанс на пациента да попадне в групата с DFS и OSR. Но дали го поставя в рисковата група за специфични пострезекционни усложнения? Това би удължило болничния престой и би оскъпило лечението, би натоварило допълнително и други медицински специалности, освен хирургията и не на последно място – би отложило във времето започването на адювантно лечение.

Библиография

1. Abdalla EK, Noun R, Belghiti J. Hepatic vascular occlusion: which technique? Surg Clin North Am. 2004;84:563-585.
2. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. J Am Coll Surg. 2000;191:38-46.
3. Bismuth H. Revisiting liver anatomy and terminology of hepatectomies. Ann Surg. 2013;257(3):383-6.
4. Delis S, Bakoyiannis A, Tassopoulos N, et al. Clamp–crush technique vs. radiofrequency-assisted liver resection for primary and metastatic liver neoplasms. HPB (Oxford).2009;11(4):339-44.
5. Figueras J, Llado L, Ruiz D, et al. Complete vs. selective portal triad clamping for minor liver resections: a prospective randomized trial. Ann Surg. 2005;241:582-590.
6. Kim K and Lee S. Usefulness of Kelly clamp crushing technique during hepatic resection. HPB (Oxford) 2008;1; 10(4): 281-284.
7. Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, et al. How should transection of the liver be performed? A prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies. Ann Surg. 2005;242:814-822.
8. Lin TY, Tsu K, Mien C, Chen C. Study on lobectomy of the liver. J Formosa Med Assoc. 1958;57:742-9.
9. Lin TY. Hepatic tumors, surgical treatment and its results. Jpn J Surg. 1977;7(4):189-98.
10. Lin TY. A simplified technique for hepatic resection: the crush method. Ann Surg. 1974;180(3):285-90.
11. Lin TY. Results in 107 hepatic lobectomies with a preliminary report on the use of a clamp to reduce blood loss. Ann Surg. 1973;177:413-21.
12. Man K, Fan ST, Ng IO, et al. Prospective evaluation of Pringle manoeuvre in hepatectomy for liver tumours by a randomized study. Ann Surg. 1997;226:704-711.
13. Yo-ichi Yamashita, Takayuki Hamatsu, Tatsuya Rikimaru, et al. Bile Leakage After Hepatic Resection Ann Surg. 2001; 233(1): 45-50.
14. Gurusamy KS, Pamecha V, Sharma D, Davidson BR. Techniques for liver parenchymal transection in liver resection. Cochrane Database Syst Rev. 2009;21;(1).
15. Gurusamy KS, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. Methods of vascular occlusion for elective liver resection. Cochrane Database Syst Rev. 2007;17;(4).
16. Chi TY, Yang ZY, Xue HD, et al. Diagnosis and treatment of primary hepatic angiosarcoma: a report of 7 cases with a literature rev. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2011;28;91(24):1694-7.
17. Йорданов ЙП, Шеф А, Ласо ХМ. Микрохирургична реконструкция на сложен дефект на средния лицев сегмент – клиничен случай. Мед преглед 2014;50(1):52-58.
18. Йорданов ЙП, Шеф А, Ласо ХМ. Микрохирургична реконструкция на скалпа – клиничен случай. Мед преглед 2014;50(3):46-50.
19. Йорданов ЙП. Едноетапна реконструкция на скалпа с местни ламба. Медицински преглед 2014;50(4):23-9.
20. Йорданов ЙП. Едноетапна реконструкция в спешен порядък при сложна мекотъканна травма на носа. Спешна мед 2020;23(3-4):209-15.

Адрес за кореспонденция:

д-р Димитър Русенов
Клиника по чернодробна, жлъчно-панкреатитна
и обща хирургия
"Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда"
Бул. "Н. Вапцаров 51 Б
1408 София
e-mail: dr_rusenov@abv.bg

Address for correspondence:

Dr. Dimitar Rusenov, MD
Clinic of Liver-biliary,
Pancreatic and General Surgery Acibadem City
Clinic Tokuda Hospital EAD
51B N. Vaptsarov Blvd.
1408 Sofia
e-mail: dr_rusenov@abv.bg

ЗНАЧИМОСТ НА ИМИГРАЦИОННИТЕ ПРОЦЕСИ КАТО ФАКТОР ЗА ГЕНЕТИЧНОТО БИОРАЗНООБРАЗИЕ НА *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* В БЪЛГАРИЯ

Ст. Панайотов¹, Дж. Маджаров²

¹Национален център по заразни и паразитни болести – София

²Исторически факултет, Софийски университет

Резюме. *Mycobacterium tuberculosis* се предполага, че е възникнал в Африка преди 70 000 год. и е колонизирал света по пътя на миграцията. Генетичните групи на *M. tuberculosis* са географски специфични. Африка е единственият континент, където се срещат групи 5, 6 и 7. Група 1 е доминираща в страните около Индийския океан. Група 3 преобладава в Централна Азия, а група 2 в Китай, Япония и Русия. Група 4 е разпространена в Европа, Северна и Южна Америка и много африкански страни. **Цел** на нашето изследване бе да проучим биоразнообразието на *M. tuberculosis*, в България формирано вследствие на миграцията на хора през последните 1000 години. **Материал и методи:** За генотипиране на *M. tuberculosis* бяха приложени методите сполиготипиране и 24-локусен MIRU-VNTR анализ. Бяха изследвани > 650 чувствителни и > 320 мултирезистентни щамове на *M. tuberculosis*, изолирани от цялата страна през последните 15 години. Генотиповете бяха определени с помощта на софтуерните продукти TBminer, SITVITWEB и MIRU-VNTRPlus. Ние изследвахме документираните миграционни процеси към България от последните 10 века. **Резултати:** Генетичните профили на изследваните щамове показаха, че група 4 (Euro-American) е единствено широко разпространена в България. Изключение правят 2 щамове на *M. bovis* и 12 щамове от група 2 (Пекин), чието случайно импортиране в страната бе регистрирано през 2007-2009 г. Анализът на документираните миграционни вълни на цигани, идващи от Северозападна Индия, започнали преди 10 века, на турци от Азия през средните векове и на арменци, руснаци и африканци през 20-и век доказва, че те не са повлияли на биоразнообразието на *M. tuberculosis* в България с генотипове от групи 1, 3, 5, 6 и 7. **Заключение:** Масовите миграции към или през България не са повлияли на генетичното биоразнообразие на *M. tuberculosis* с генотипове, различни от група 4. Ние изказваме хипотезата, че адаптирането на импортираните генотипове на *M. tuberculosis* е основен фактор, формиращ генетичното биоразнообразие на туберкулозата в България. Вероятно локални екологични фактори са определящи за адаптиране на импортираните генотипове. Наблюдението на циркулиращите генотипове на *M. tuberculosis* ще продължи през следващите години.

Ключови думи: биоразнообразие, имиграция, филогеографска структура, туберкулоза

SIGNIFICANCE OF IMMIGRATION PROCESSES AS A FACTOR FOR THE GENETIC BIODIVERSITY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN BULGARIA

S. Panaiotov¹, D. Madzharov²

¹National Center of Infectious and Parasitic Diseases – Sofia

²Faculty of History, Sofia University

Abstract. The causative agent of tuberculosis is supposed to have emerged in Africa 70,000 years ago and colonized the world through human migrations. Current main lineages are highly correlated with geography: Africa is the only place harbouring lineages 5, 6 and 7; lineage 1 is predominant around Indian Ocean; lineage 3 predominates in Central Asia and lineage 2 in China, Japan and Russia; lineage 4 uncovers Europe, the Americas, and many African countries. Goal of our study was to investigate the biodiversity of *M. tuberculosis* in Bulgaria and its potential causes related to human migration history from the last 10 centuries. **Materials and Methods:** We analysed spoligo and MIRU-VNTR genotyping data of > 650 drug sensitive and > 320 multi-drug resistant *M. tuberculosis* strains collected during the past 15 years from Bulgaria. We assigned all

isolates using TBminer, SITVITWEB and MIRU-VNTRPlus websites. We investigated major well documented historical immigrations to Bulgaria that occurred during the last ten centuries. **Results:** Genetic profiles demonstrate that lineage 4 (Euro-American) is the only widely diffused in Bulgaria. Exceptions are 2 strains of *M. bovis* and 12 strains of the Beijing lineage 2 which was only detected recently (2007-2009). Analysis of well documented immigrations of Roma from the Indian subcontinent in 10-12 century, Turks from Central Asia in the medieval centuries and more recently in the 20th century migrations of Armenians, Russians and Africans did not influence the biodiversity of *M. tuberculosis* in Bulgaria with genotypes of lineages 1, 3, 5, 6, 7. **Conclusions:** Mass immigrations in Bulgaria during the last millennium did not affect the genetic biodiversity of *M. tuberculosis* with genotypes other than lineage 4. We hypothesize that adaptation of the imported *M. tuberculosis* genotypes is the main driver contributing to the genetic biodiversity of tuberculosis. More studies on factors controlling tuberculosis diversification including the local ecology are needed. The ecological factors leading to local genetic biodiversity in *M. tuberculosis* are multifactorial and not fully clarified.

Key words: tuberculosis, genetic biodiversity, migration

ВЪВЕДЕНИЕ

Причинителят на туберкулозата, *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), вероятно се е появил преди около 70 000 години [1] или през неолита [2] и глобално се е разпространил с миграцията на хората. Най-старият описан случай на костно-ставна туберкулоза в Европа е от района на днешна Унгария [3]. Няма данни кога туберкулозата започва да се разпространява по нашите земи. Със сигурност може да се каже, че тя е присъствала от древни времена.

Инфекцията с *M. tuberculosis* води до различни прояви – латентна инфекция и/или прогресия към белодробна или извънбелодробна туберкулоза. Туберкулозата е мултифакторно заболяване, като основна роля за разпространението ѝ имат генотипът на гостоприемника и микробният причинител [4], и миграцията на населението [5]. Видът *M. tuberculosis* има някои специфични особености: 1. *M. tuberculosis* еволюира клонално. Хоризонталният пренос на генетичен материал не е доказан. 2. Еволюционният сценарий е еднопосочен и следва строга йерархия – от стари към нови клонове чрез последователни делеции. 3. Някои генотипове са филогеографски ограничени, други са глобално разпространени.

През последните години бяха натрупани доказателства, че някои генетични групи, подгрупи и генотипове на *M. tuberculosis* еволю-

ират в тесен контакт с определени популации от хора [6, 7]. Едни от най-важните фактори на този процес са демографските процеси сред населението и имунният отговор на човека [8]. Тези селективни фактори са формирали филогеографската структура на генотиповете на *M. tuberculosis*, които наблюдаваме днес по света. Тази структура не е статична. Тя е свързана с динамиката на миграционните процеси на населението. Известни са географски ограничени видове, напр. *Mycobacterium africanum*, който е разпространен само в Западна Африка. Друг вид, който е географски и екологично ограничен в Централна Източна Африка е *Mycobacterium canettii*, който се среща единствено в Джибути, Еритрея, Етиопия и Сомалия (Horn of Africa).

Общоприето е мнението, че чрез изследване на филогеографското разпространение на генотиповете на *M. tuberculosis* може да се проследи историческата миграция на народите (етносните групи) [9, 10]. Тези изследвания са предмет на палеомикробиологията, която значително обогати познанията ни за историята и разпространението на заразните болести по света [11]. Палеомикробиологията обедини микробиологията, еволюцията, историята и антропологията в общ интердисциплинарен предмет.

Напоследък се наложи мнението, че географският произход на пациентите с туберкулоза

определя генотипа, с който са инфектирани [12]. Тази теза бе проверена от няколко научни колектива с изследвания в големи градове, като Сан Франциско, Лондон и Монреал, където имиграцията и циркулацията на различните генотипове на *M. tuberculosis* са значителни [13-15]. Изследванията показаха, че циркулиращите генотипове на *M. tuberculosis* сред имигрантите са преобладаващо разпространени в страната, от която произхождат [16]. Сред HIV положителните пациенти с туберкулоза тази зависимост не се наблюдава [17]. При тях *M. tuberculosis* може да бъде от всеки генотип. Изследванията дават основание да се счита, че ако гостоприемникът е етнически хетерогенен, то всяка отделна етническа група ще бъде предразположена към определени генотипове на *M. tuberculosis*, които са локално разпространени (sympatric effect) и те няма да се разпространяват сред имигрирали нови етносни групи (alopatric effect) [18, 19].

За адаптирането на генотиповете на *M. tuberculosis* към различните етносни групи вероятно от основно значение са локалните екологични фактори. Този въпрос остава широко открит, тъй като няма данни как екологичните фактори влияят върху селекцията на генотиповете на *M. tuberculosis*. Може да се предположи, че на базата на конкурентно противопоставяне локалните генотипове биха изместили от циркулация импортираните. Такава аналогия може да се допусне, тъй като в момента се наблюдава намаляване на биоразнообразието сред щамовете на *M. africanum* в някои части на Западна Африка и увеличаване честотата на други от *M. tuberculosis* [20, 21]. Това все пак са два различни вида, макар и принадлежащи към комплекса на *M. tuberculosis*.

В литературата няма данни дали всички генотиповете на *M. tuberculosis*, пренасяни от масово мигриращи хора, могат трайно да се адаптират към нови географски и екологични условия.

Цел на нашето изследване бе да проучим биоразнообразието от генотипове на *M.*

tuberculosis в България, формирано вследствие на миграцията на хора през последните 1000 години.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За генотипиране на *M. tuberculosis* бяха приложени методите сполиготипиране и 24-локусен MIRU-VNTR анализ. От предишни изследвания [22] използвахме данни на изследвани > 650 чувствителни и > 320 мултирезистентни щамове на *M. tuberculosis*, изолирани от цялата страна през последните 15 години. Генотиповете бяха определени с помощта на софтуерните продукти TBminer, SITVITWEB и MIRU-VNTRPlus.

Ние изследвахме документираните миграционни процеси към България от последните 10 века [23-28].

РЕЗУЛТАТИ

Десетгодишните ни изследвания не потвърдиха присъствие на генотипове на *M. tuberculosis* от подгрупи CAS (Central Asia) или EAI (East African – Indian), които са широко разпространени на Индийския субконтинент [22, 29]. Доказахме, че в страната циркулират около 100 сполиготипа на *M. tuberculosis*, всички от група 4 [22].

През последните години на базата на сравнителното езикознание, исторически, етнографски и генетични данни се установи, че ромското население по света произхожда от Северозападна Индия от районите на Пенджаб и Раджастан [30]. Необясним е фактът, че ромите не са пренесли специфичните генотипове на *M. tuberculosis* CAS и EAI, разпространени в Северозападна Индия. Циганите (цигани, асингани, роми, gypsy, gitanos, romaní и др.) са считани за група номадски племена с индо-арийски произход. Още през V-VI век индийски племена напускат Северна Индия и се насочват на запад, като продължават да скитат из Пакистан, Афганистан, Иран и Турция още няколко века [31]. Разселват се в Кавказ, Балканите, Египет, Северна Африка, Испания, и Централна Европа. На Балканите стъпват около XI век.

Цигани е обобщаващ термин, описващ няколко сродни етнически групи към които се включват и ромите (Romani people). Според българските етнологии Е. Марушиакова, В. Попов, А. Пампоров и И. Томова терминът цигани е академично по-коректен, тъй като обхваща както ромите, така и подобните на тях общности. Циганските общности в различните страни носят различни имена. В България те се делят на кардараши (калдераши), йерлии, лудари (рудари), демирджии, копанари, бургуджии и др. Според Националния статистически институт циганите в България наброяват 325 хиляди души (2011 г.) [32]. Според статистика на Съвета на Европа техният брой вероятно е между 700 и 800 хиляди (табл. 1) [33]. Разликите вероятно се дължат на факта, че част от циганите се декларираат като българи или турци. Генетично изследване на 152 представители на 13 отделни ромски общности в цяла Европа показва, че съвременните цигани имат

общии прародители и произхождат от северозападната част на Индия (фиг. 1), която са напуснали преди около 1500 години и са навлезли в Европа през Балканския полуостров преди около 900 години [30]. В изследването участва и български колектив от лабораторията по „Молекулярна патология“ на Медицински университет – София под ръководството на Радка Кънева. Една от първите публикации, свързани с генетичното доказване на произхода на ромите, е на Люба Калайджиева [34].

Таблица 1. Петте страни в Европа с най-голям брой циганско население

	Страна	Циганско население	Процентен дял от общото население на страната
1	Турция	2 750 000	3.71%
2	Румъния	1 850 000	8.56%
3	България	750 000	9.74%
4	Испания	725 000	1.60%
5	Русия	720 000	0.51%



Фиг. 1. Карта на индийския суб-континент. С кръг е означен предполагаемият географски район на ромските общности, мигрирали към Европа

Общият брой на ромите в Европа се оценява на около 10-11 милиона души. Има разселени няколко ромски общности, които говорят на сходни диалекти. Ромските диалекти наподобяват на езика марвари, който се говори в Раджастан. Страните с най-голямо ромско население са Румъния, България, Унгария, Сърбия, Словения и САЩ. Има около 500 хиляди роми в Бразилия, които са били наказателно екстрадирани от Португалия през XVIII век.

Елена Марушиакова и Веселин Попов от Етнографския институт при БАН провеждат огромна изследователска работа сред ромите на Балканите и Централна Европа. Ромските групи водят консервативен, затворен начин на живот [35, 36].

Известно е, че сред ромите съществува законът за ритуалната чистота, което означава „да не се докосват до други“ [37]. Въпреки че ромите съществуват като силно затворена общност, това не е попречило генотиповете на *M. tuberculosis*, които са донесли преди 10

века при мигрирането си от Северозападна Индия да бъдат изместени от локално циркулиращите в България. С течение на времето генотиповете на *M. tuberculosis*, които ромите са импортирали със заселването си в България, екологично не са се адаптирали и са изчезнали (фиг. 2).

Същият коментар може да се направи за турците, останали да живеят в България след 1878 г. Сред генотиповете, разпространени в България и Турция, има такива, които са общи, и такива, които изобщо липсват. Макар и рядко изолирани, генотипове от CAS и EAI подгрупите се срещат в Турция. В същото време българските турци не са носители на CAS и EAI щамове и не боледуват от тях. Българските турци остават да живеят на територията на България след разпада на Османската империя и присъстват по нашите земи от няколко века (табл. 2). За това време е станала подмяна на част от импортираните от тях генотипове на *M. tuberculosis*. Към това число спадат всички щамове от групи CAS, EAI и MANU.



Фиг. 2. Миграция на циганските общности от Индийския субконтинент към Европа. Разпространени генотипове на *M. tuberculosis* сред чувствителни и резистентни щамове в Индия (в червено) и в България (черно)

Таблица 2. Турци в България спрямо общия брой на населението в страната

Година	Турци в България	Население на България
~1520	20%	
~1875	~50%	
1900	531 240 (14.2%)	3 744 283
1992	800 052 (9.4%)	8 487 317
2001	746 664 (9.4%)	7 932 984
2011	588 318 (8.8%)	7 365 000

(https://bg.wikipedia.org/wiki/Турци_в_България)

Има документирани няколко миграционни вълни на турци към България. Турският историк проф. Илбер Ортайлъ докладва, че султаните Фатих и Махмуд II заселват Южна България през 1440 и 1820 с турци, идващи от Централна Турция. През 1514 султан Селим I побеждава иранския шах Исмаил. Турците, подкрепили шах Исмаил, наказателно се разселват в Северна България. При разширението на Османската империя на запад (15-17 в.) гр. Одрин е бил център за събиране на войските, след което походите за превземането на Европа в продължение на два века са били по линията София – Белград – Будапеща – Виена. Основни участници са османците от Мала Азия, но има и население от Африка. Всяка година във военните кампании са вземали участие поне 100 000 души. През 17-18 в. нараства участието на араби в походите към Полското кралство, южните руски степи, п-в Крим. По време на Руско-турската освободителна война от 1877-78 г. на Балканския фронт са привлечени за участие и маври от Африка.

През 1915-1916 в България се преселват около 22 000 арменци от Турция [38]. През 1917-1922 е гражданската война в Русия. Между 1920 и 1922 в България временно се заселват 32 000-34 000 руски войници със семействата си. След 1975 в страната са прети около 7000 африкански, 17 000 арабски и > 15 000 вьетнамски студенти и работници. Това огромно движение на хора без съмнение е повлияло на заболяемостта от туберкулоза сред местното население.

Екологичното адаптиране на генотиповете на *M. tuberculosis* е фундаментална и практически значима задача. Без съмнение бъдещите усилия на изследователите ще трябва да се насочат в тази посока. Бъдещите резултати ще доведат до разработването на локално специфични схеми за лечение на туберкулозата и на по-ефективни локални ваксини.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миграцията и трайното установяване на големи маси хора в нови географски райони се считат за основни фактори за глобалното разпространение на инфекциите по света – нововъзникващи инфекции за даден географски район.

Имиграционните вълни от хора през последните 10 века към България са изиграли ограничена роля при формирането на генетичното биоразнообразие на *M. tuberculosis* в страната. Основен фактор за генетично биоразнообразие в България е адаптивността на импортираните генотипове на *M. tuberculosis* към локалната екологична среда. В този смисъл хипотезата за приоритетното влияние на локалните екологични фактори за адаптирането и биоразнообразието на генотиповете на *M. tuberculosis* в България има своите основания. В дългосрочен план импортираните генотипове на *M. tuberculosis*, ако не се адаптират към локалните екологични фактори, се губят. Екологичната адаптивност на генотиповете на *M. tuberculosis* зависи от многообразни екологични фактори, които не са проучени.

Необходимостта от трайно екологично адаптиране на генотиповете *M. tuberculosis* е съществен фактор и нов, неописан досега механизъм за разпространение на туберкулозата при масови миграции.

Благодарности: Изследването се финансира от Фонд „Научни изследвания“ на МОН с договор ДН13/4 15.12.2017.

Acknowledgements: This project has received funding from the Bulgarian National Science Fund (BNSF) grant No ДН13/4 15.12.2017.

Библиография

1. Coma, I, Coscolla M, Luo T, et al. Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *M. tuberculosis* with modern humans. *Nature Genet*, 2013 45:1176-1182.
2. Sabin S, Herbig A, Vågene AJ et al. A seventeenth-century *Mycobacterium tuberculosis* genome supports a Neolithic emergence of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Genome Biol*, 2020, 21, 201. <https://doi.org/10.1186/s13059-020-02112-1>
3. Masson M, Molnár E, Donoghue HD, et al. Osteological and biomolecular evidence of a 7000-year-old case of hypertrophic pulmonary steopathy secondary to tuberculosis from neolithic Hungary. *PLoS ONE* 2013 8(10): e78252. doi:10.1371/journal.pone.0078252
4. Caws M, Thwaites, G, Dunstan, S et al. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *M. tuberculosis*. *PLoS ONE Pathogens* 2008,4, e1000034.
5. Rutaiwa LK, Menardo F, Stucki D. Multiple Introductions of *Mycobacterium tuberculosis* Lineage 2-Beijing Into Africa Over Centuries. *Front. Ecol. Evol*, 2019 7:112. doi: 10.3389/fevo.2019.00112
6. Reed M, Pichler V, McIntosh F et al. Major *M. tuberculosis* lineages associate with patient country of origin. *J. Clin. Microbiol*, 2009 47:1119-1128.
7. Dong H, Shi L, Zhao X et al. Genetic diversity of *M. tuberculosis* isolates from tibetans in Tibet, China. *PLoS ONE*, 2012, 7(3) e33904.
8. Brites, D, Gagneux S. Old and new selective pressures on *M. tuberculosis*. *Infect. Genet. Evol*. 2012;12:678-685.
9. Mokrousov I. *M. tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: Insights from Beijing and Ural families. *Tubercul*, 2015, 95:S167-S176.
10. Coscolla CI. Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *M. tuberculosis* with modern humans. *Nature Genet*. 2013;45:1176-1182.
11. Paleomicrobiology: Past human infections. eds. Raoult, D., Drancourt, M., Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008, DOI:10.1007/978-3-540-75855-6.
12. Reed M, Pichler V, McIntosh et al. Major *M. tuberculosis* lineages associate with patient country of origin. *J. Clin. Microbiol*, 2009, 47:1119-1128.
13. Hirsh A, Tsolaki A, DeRiemer K. Stable association between strains of *M. tuberculosis* and their human host populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101:4871-4876.
14. Reed M, Pichler V, McIntosh F. *M. tuberculosis* lineages associate with patient country of origin. *J. Clin. Microbiol*. 2009, 47:1119-1128.
15. Baker L, Brown T, Maiden M, Drobniewski F. Silent nucleotide polymorphisms and a phylogeny for *M. tuberculosis*. *Emerg. Infect. Dis*. 2004;10:1568-1577.
16. Gagneux S, DeRiemer K et al. Variable host-pathogen compatibility in *M. tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006, 103:2869-2873.
17. Fenner I. HIV infection disrupts the sympatric host-pathogen relationship in human tuberculosis. *PLoS Genet*. 2013, 9:e1003318.
18. Kawecki T, Ebert D. Conceptual issues in local adaptation. *Ecol. Lett*. 2004;7:1225-1241.
19. Blanquart F, Koltz O. A practical guide to measuring local adaptation. *Ecol. Lett*. 2013, 16:1195-1205.
20. Groenheit R et al. The Guinea-Bissau family of *M. tuberculosis* complex revisited. *PLoS ONE*, 2011, 6:e18601.
21. Niobe-Eyangoh S et al. Genetic biodiversity of *M. tuberculosis* complex strains from patients with pulmonary tuberculosis in Cameroon. *J. Clin. Microbiol*. 2003;41:2547-2553.
22. Панайотов С, Бачийска Е, Йорданова С. Генетично биоразнообразие на чувствителни и мултирезистентни щамове на *Mycobacterium tuberculosis* в България. *Медицински преглед*. 2016, 52, 3:47-54.
23. Ешкенази Е. Заселването на евреите на Балканския полуостров, тяхната организация, икономика и бит до образуването на Първата българска държава. // Годишник; Обществена културно-просветна организация на евреите в НР България, 1966, I, 81-102.
24. Цвятков Н. Из историята на населението по българските земи (XV-XIX век): Сведения за чумни епидемии на Балканите по еврейски източници. // Годишник; Обществена културно-просветна организация на евреите в НР България, 1981, XVI, с. 93-9.
25. Желязкова, А. Алексиев, Б. Назърска. Ж. Мюсюлманските общности на Балканите и в България. Исторически ескизи. Том 1. Съдбата на мюсюлманските общности на Балканите. Международен център по проблемите на малцинствата и културните взаимодействия (IMIR), София, 1997.
26. Кил М. Разпространение на исляма в българското село през Османската епоха (XV-XVIII в.): колонизация и ислямизация. – В: Мюсюлманската култура по българските земи. Изследвания. Състав. Росица Градева, Светлана Иванова. Том 2. Съдбата на мюсюлманските общности на Балканите. Международен център по проблемите на малцинствата и културните взаимодействия (IMIR), София, 1998, 56-126.
27. Миков Л. Изкуството на хетеродоксните мюсюлмани в България (XVI-XX век). Бекташи и къзълбаши/алеви. София: АИ М. Дринов, 2005.
28. Меликоф И. Размисли по проблема бекташи-алеви. – В: Ислям и култура. Изследвания. Състав. Галина Лозанова, Любомир Миков. Том 4. Съдбата на мюсюлманските общности на Балканите. Международен център по проблемите на малцинствата и културните взаимодействия (IMIR), София, 1999, 11-25.



29. Demay C, Liens B, Burguiere T et al. SITVITWEB – A publicly available international multimarker database for studying *M. tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology. *Infect. Genetics Evol.* 2012,12:755-766.
30. Mendizabal I, Lao O, Marigota U et al. Reconstructing the population history of European Romani from genome-wide data. *Current Biol.* 2012,22:2342-2349.
31. Rai N, Chaubey G, Tamang R et al. The phylogeography of Y-chromosome haplogroup H1a1a-M82 reveals the likely Indian origin of the European Romani populations. *PLoS ONE*, 2012, 7(11): e48477. doi:10.1371/journal.pone.0048477.
32. <http://www.nsi.bg/sites/default/files/files/pressreleases/Census2011final.pdf>
33. <http://www.coe.int/en/web/portal/roma>
34. Kalaydjieva L, Bharti M, Raphaele C, Hua T. A newly discovered founder population: the Roma/Gypsies. *BioEssays*, 2005,27(10):1084-1094.
35. Marushiakova E, Popov V. The first Gypsy/Roma organisations, churches and newspapers. In M. Kominko (Ed.), *From Dust to Digital: Ten Years of the Endangered Archives Programme 2015*. Cambridge, UK: Open Book Publishers. 189-224. doi:10.11647/OBP.0052
36. Марушиакова Е, Попов В. Циганите в България. Изд. Клуб 90, София, 1993.
37. Barnes, A. Gypsy Law: Romani Legal Traditions and Culture, *Marq. L. Rev.* 2003,86(4), <http://scholarship.law.marquette.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1295&context=mulr>
38. Бохосян Х. Исторически връзки между арменци и българи. Арменски колонии на българска земя. – В: *Полувековна България, София, 1928*, 372-386.

Адрес за кореспонденция:

Стефан Панайотов
Национален център по заразни и паразитни
болести,
Бул. "Янко Сакъзов" 26
1504 София
e-mail: spanaiotov@yahoo.com

Address for correspondence:

Stefan Panaiotov
National Center of Infectious
and Parasitic Diseases
26 Yanko Sakazov Blvd.
1504 Sofia
e-mail: spanaiotov@yahoo.com

VERRUCOUS CARCINOMA AND VERRUCOUS CARCINOMA-LIKE LESIONS: DERMATOSURGICAL APPROACH IN 3 SELECTED CASES

N. Dimchova¹, I. Terziev², V. Marinov³, N. Oliveira⁴, L. J. Kandathil⁴, E. Todorova⁵, V. Mitev⁶, J. C. Cardoso⁷, G. Tchernev⁴

¹Department of Dermatology and Venereology, Medical Institute of Ministry of Interior – Sofia

²Department of Pathology, University Hospital „Tsaritsa Ioanna–ISUL”

³Department of Surgery, University Multiprofile Hospital for Active Treatment and Emergency Medicine – „N. I. Pirogov”

⁴Onkoderma – Clinic for Dermatology, Venereology and Dermatologic Surgery

⁵GENIKA Laboratory

⁶Department of Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty, Medical University of Sofia

⁷Dermatology Department, Coimbra Hospital and University Centre, Coimbra, Portugal

Abstract. Verrucous carcinoma is a rare variant of squamous cell carcinoma showing a tendency for locally aggressive behavior but a minimal risk of metastasis. It can be observed on all parts of the body, and depending on its location there are four types. Microscopically, it shows typical histopathological findings, but it is possible to have difficulty in differentiating it from other benign verrucous hyperplastic lesions, especially if relying only on the clinical appearance of the lesion, without preoperative histopathological confirmation of the diagnosis. With complete surgical excision, the prognosis is good. In this publication we present 3 patients, two of whom with histopathologically confirmed lesions of verrucous carcinoma in the area of the temple, successfully treated by surgical excision, and a third patient with a verrucous carcinoma-like lesion with acral location, creating difficulties in the differential diagnosis.

Key words: Verrucous carcinoma (VC), benign verrucous hyperplasia, squamous cell carcinoma, differential diagnosis, histopathology, surgical excision

ВЕРУКОЗЕН КАРЦИНОМ И ВЕРУКОЗЕН КАРЦИНОМ-ПОДОБНИ ЛЕЗИИ: ДЕРМАТОХИРУРГИЧЕН ПОДХОД В 3 ИЗБРАНИ СЛУЧАЯ

Н. Димчова¹, И. Терзиев², В. Маринов³, Н. Оливейра⁴, Л. Кандатил⁴, Е. Тодорова⁵, В. Митев⁶, Ж. Кардозо⁷, Г. Чернев⁴

¹Клиника по дерматология и венерология, МИ на МВР – София

²Клиника по патология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” – София

³Клиника по хирургия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов” – София

⁴Онкодерма – Клиника по дерматология, венерология и дерматологична хирургия – София

⁵Лаборатория „Геника” – София

⁶Катедра по химия и биохимия, МФ, МУ – София

⁷Клиника по дерматология, Болница и университетски център – Коимбра, Португалия

Резюме. Верукозният карцином е рядък вариант на плоскоклетъчния карцином, показващ локална агресия и с минимален риск от метастазиране. Може да се наблюдава по всички части на тялото, като в зависимост от локализацията му се различават четири вида. Микроскопски показва типична хистопатологична находка, но е възможно да се появят затруднения в отидиференцирането му от други доброкачествени верукозни хиперплазии, особено ако се разчита само на клиничния изглед на лезията, без хистопатологично потвърждаване на диагнозата. Прогнозата е добра особено при пълната хирургична ексцизия на тумора. Представят се 3-ма пациенти, двама от които с лезии на верукозен карцином в областта на слепоочието, успешно лекувани чрез хирургична ексцизия, както и един пациент с верукозен



карцином-подобна лезия отново отстранена чрез ексцизия, но създаваща трудности в диференциално-диагностично отношение и показваща необходимостта от предоперативното вземане на биопсия в определени случаи.

Ключови думи: верукозен карцином, доброкачествени векрукозни хиперплазии, плоскоклетъчен карцином, диференциална диагноза, хистопатология, хирургична ексцизия

INTRODUCTION

Verrucous carcinoma, first described in 1948 by Ackerman, is in fact a low-grade, well differentiated variant of squamous cell carcinoma, with minimal potential for metastasis, but often showing locally aggressive behavior (1, 2). The nomenclature of verrucous carcinomas depends on their location, with the following variants: oral florid papillomatosis, giant condyloma acuminatum (Buschke-Löwenstein tumor), epithelioma cuniculatum, papillomatosis cutis carcinoides (1). Differentiating verrucous carcinomas from benign verrucous hyperplasias can be a difficult task even for the experienced clinician if the clinical appearance of the lesion is the only thing that is relied upon (3). We present 2 cases of verrucous carcinoma and one of benign verrucous hyperplasia in order to emphasize the importance of preoperative biopsy.

CASE REPORT 1

The first case we present is of a 91-year-old patient with cardiac arrhythmia who has been operated on by us in the past for giant epidermal cysts on the head. He visited the clinic due to a slightly raised exophytic formation in the temporal area with dimensions of 3 cm by 2 cm, yellow-brown color, hyperkeratotic surface and foci of ulceration on the edge (Fig. 1a). Complete dermatological examination further disclosed solar lentigines on the face and scalp (Fig. 1a). Pre-operative tests revealed no abnormalities. In the differential diagnostic plan were considered verrucous carcinoma, hypertrophic actinic keratosis, keratoacanthoma and squamous cell carcinoma (SCC). Removal of

the lesion was performed by elliptical excision under local anesthesia with a safety margin of 0.5 cm in all directions (Fig. 1b). The resulting surgical defect was closed by single interrupted sutures (Fig. 1c). Histological examination showed evidence of ulcerated verrucous squamous cell carcinoma stage T2N0M0 with clear resection lines.

CASE REPORT 2

We present a second case of a 76-year-old patient who visited the clinic because of the appearance of a lesion in the area of the temple about 1 year ago. The patient also reported discomfort and burning sensation in the area. The patient suffers from tachyarrhythmia, on the account of which she takes acenocoumarol. After consultation with a cardiologist, acenocoumarol was discontinued and switched to therapy with Fraxiparine. During the dermatological examination in the temporal region, an exophytic hyperkeratotic lesion with vaguely contoured borders, white-yellowish in color and with areas of ulceration was observed (Fig. 2a, b). The surrounding skin was atrophic (Fig. 2a, b). Instrumental and laboratory tests did not show abnormalities. In the differential diagnostic plan were considered verrucous carcinoma, actinic keratosis, keratoacanthoma and SCC. Removal of the lesion was performed by elliptical excision with a safety margin of 0.5 cm in all directions (Fig. 2c). The resulting surgical defect was closed with single interrupted sutures (Fig. 2d). Histological examination proved the presence of verrucous carcinoma in stage T2N0M0 and clean resection lines.

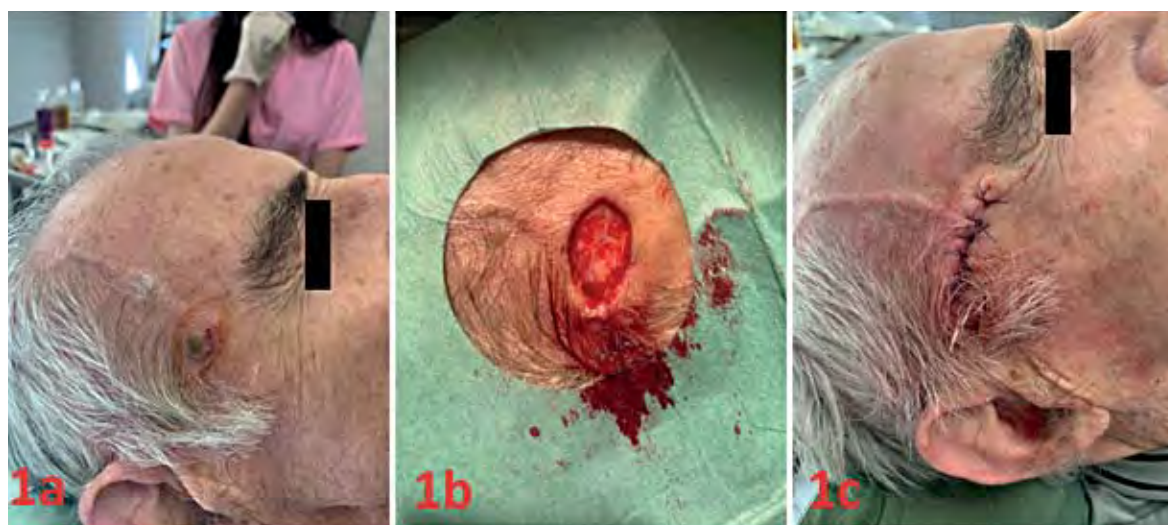


Fig. 1. Case 1: 1a – clinical view of the lesion, 1b – surgical removal of the lesion by elliptical excision, 1c – closure of the surgical defect with single interrupted sutures



Fig. 2. Case 2: 2a, b – clinical view of the lesion, 2c – surgical removal of the lesion by elliptical excision, 2d – closure of the surgical defect with single interrupted sutures, 2e – postoperative healing of the sutured surgical defect, 2f – complete healing

CASE REPORT 3

The last case is of a 58-year-old patient who was admitted to the clinic due to a painful lesion in the area of the hallux, which led to difficulty walking. The lesion was present for about 2 years. Dermatological examination disclosed a large hyperkeratotic, well-circumscribed exophytic lesion with a round shape measuring 2 by 3 cm, with a yellow-brown color and necrotic areas in the middle (Fig. 3a). Laboratory tests were consistent with newly diagnosed diabetes mellitus, dyslipidemia and hyperuricemia, and the deviations in the values were the following: ESR – 66 mm/h (reference: < 39 mm/h), CRP – 6.2 mg/l (reference: < 5.0 mg/l), glucose 17.5 mmol/l (reference: 3.60-6.10 mmol/l), uric acid 423 μ mol/l (reference: 142-340 μ mol/l), total cholesterol 8.63 mmol/l (reference: < 5.20 mmol/l), LDL – 6.37 mmol/l (reference: <

3.00 mmol/l), triglycerides 2.6 mmol/l (reference: < 1.70 mmol/l), HDL – 1.08 mmol/l (reference: > 1.55 mmol/l). In addition, computed tomography was performed, according to which the depth of the formation was 4 mm, involved the skin and the superficial part of the subcutaneous adipose tissue, while the surrounding tissues were intact. There was no evidence of lytic bone lesions. After image contrast enhancement, pathological blood circulation was visualized. In the differential diagnostic plan was thought of verrucous carcinoma, giant verruca vulgaris and callus. Removal of the lesion was performed by oval excision with depth to the phalanx, under local anesthesia and with a safety margin of 0.3 cm in all directions (Fig. 3b, c, d). The resulting surgical defect was left to heal by second intention (Fig. 3e, f).

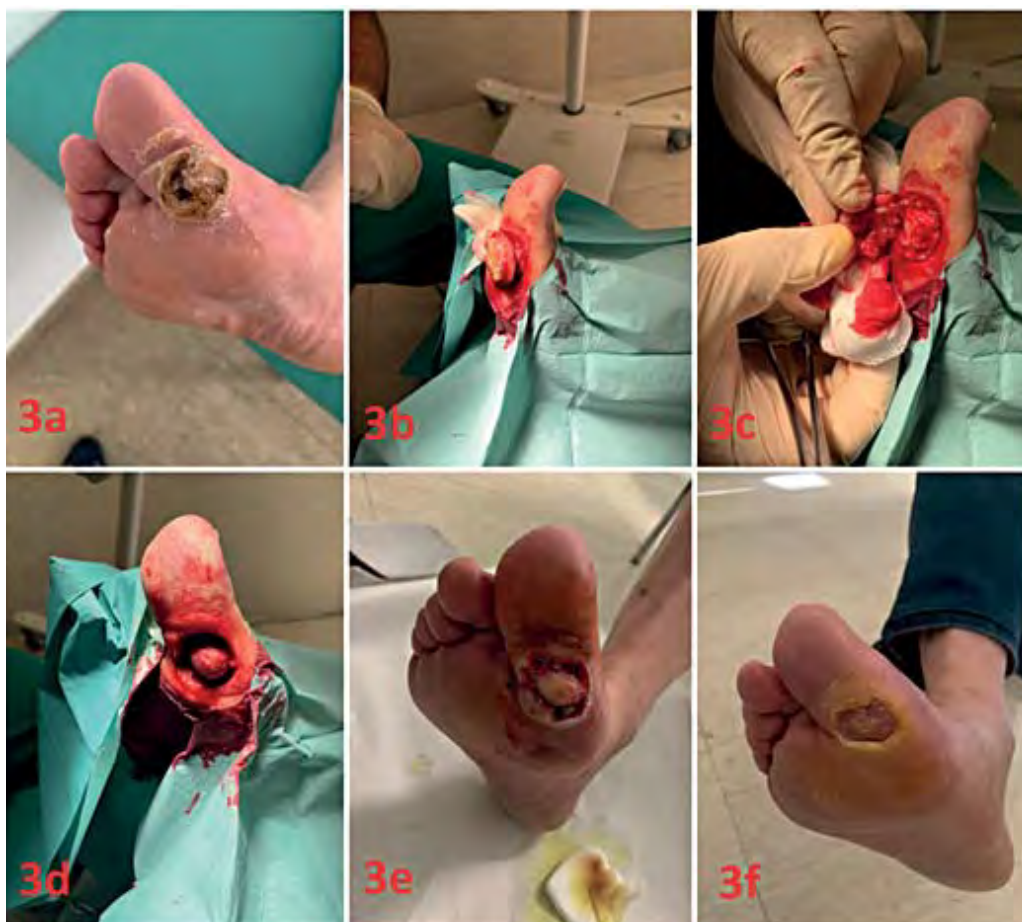


Fig. 3. Case 3: 3a – clinical view of the lesion, 3b, c – surgical excision and removal of the lesion by oval excision, 3d – exposure of the phalanx, 3e – 1st week of the postoperative period, during which initial granulation early-onset is observed, 3f – 6 weeks from the postoperative period, during which the wound continues to granulate

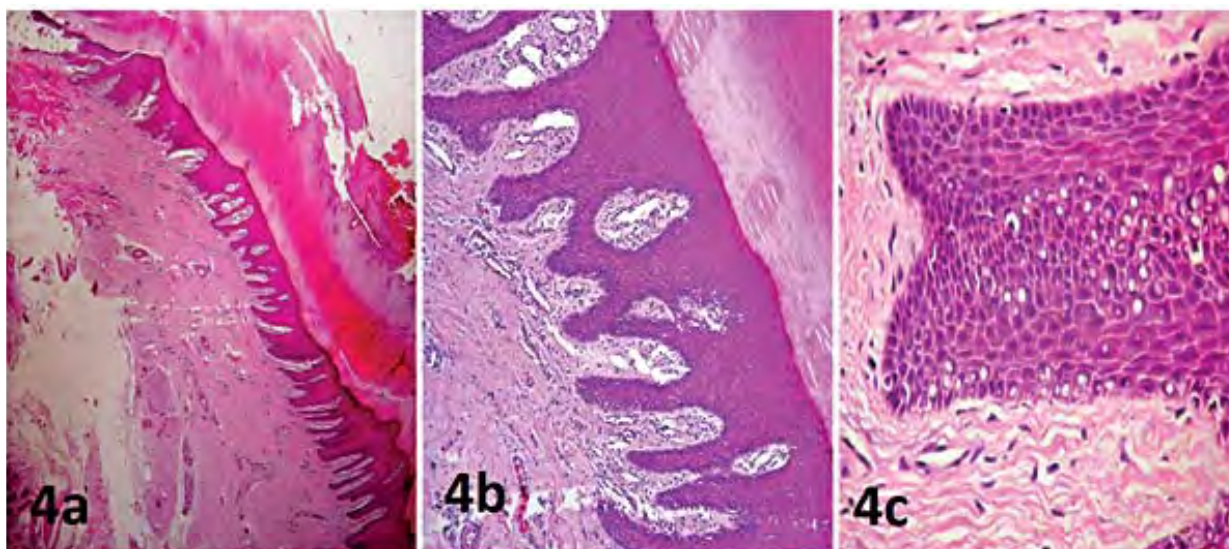


Fig. 4. Case 3 – histopathological view of the lesion. 4a – compact hyperkeratosis and mild acanthosis, without endophytic growth, 4b – acanthosis with mild architectural disorder in the basal layer, 4c – detail of the epidermis with vacuolated keratinocytes, probably artifactual

For local treatment of the surgical wound in the postoperative period, povidone-iodine was prescribed for 10 days, followed by a wound healing agent daily. In the postoperative period, gradual granulation and closure of the defect was observed. Histological examination showed evidence of a benign lesion characterized by marked hyperkeratosis with focal parakeratosis, moderate acanthosis and mild architectural disorder in the basal layers of the epidermis, most in-keeping with reactive changes in the spectrum of a callus (Fig. 4a, b, c).

DISCUSSION

Verrucous carcinoma (VC) is macroscopically characterized by an exophytic, cauliflower-like mass and it is in fact a rare variant of squamous cell carcinoma, which on the one hand shows a high degree of differentiation with low risk of metastasis, but on the other hand is locally invasive and can lead to the destruction of the underlying tissues (2, 4). It most often occurs in the oral cavity, but it can be observed throughout the body, and depending on the location it occurs under different names: oral florid papillomatosis (Ackerman tumor) – oral cavity, larynx, pharynx, anogenital area – Buschke-Löwenstein tumor,

the plantar surface of the foot – epithelioma cuniculatum, other areas of the skin – papillomatosis cutis carcinoides (1). Trauma, chronic inflammation and HPV infection are considered as possible etiological factors for the development of VC on the skin, and the involvement of HPV 16 is suggested for plantar lesions (5). When the feet are affected, the tumor is usually located primarily in the front of the foot, as in the case of patient 3 (6).

In terms of differential diagnosis, VC must be distinguished from benign tumors or other benign lesions, such as reactive epidermal hyperplasia, giant seborrheic keratosis, giant keratoacanthoma, eccrine poroma, or verruciform xanthoma (3). Haste in making a diagnosis based only on the clinical appearance of the lesion, without preoperative biopsy and appropriate histopathological confirmation, can potentially lead to misdiagnosis and subsequently to a more aggressive method of treatment as in patient 3 (6, 7). That is why it is desirable to perform a preoperative biopsy, which must reach at least the middle level of the dermis in order to be able to assess the architectural features of the lesion (8). Microscopic VC shows the same histopathological



findings for all of the types, which are characterized by hyperkeratosis, parakeratosis, acanthosis, papillomatosis and vacuolization of the stratum granulosum (6). A distinctive feature of VC under a microscope is that both exophytic and endophytic growth are observed, the latter not being present in viral warts (3, 6, 9). The presence of koilocytosis also points the diagnosis to verruca vulgaris, and that of cellular atypia to squamous cell carcinoma or verrucous carcinoma (3).

At present, surgical excision is the first choice for the treatment of VC with an excellent prognosis with complete removal of the tumor (1, 10). Lymphatic metastases or recurrences, especially in the presence of

clear resection lines, are an extremely rare finding (1).

CONCLUSION

We presented two clinical cases of verrucous carcinoma and one of verrucous carcinoma-like lesion. Both verrucous carcinomas of the head were successfully treated by elliptical excision, and in the third case the acral localized lesion was removed by oval excision and allowed to heal by second intention. Due to a possible discrepancy in the clinical picture and the subsequent histological evaluation, we emphasize the importance of taking a preoperative biopsy preoperatively for certain lesions in order to choose the most adequate treatment option.

References

1. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. J Am Acad Dermatol. 1995 Jan;32(1):1-21; quiz 22-4. doi: 10.1016/0190-9622(95)90177-9. Erratum in: J Am Acad Dermatol 1995 May;32(5 Pt 1):710. PMID: 7822496.
2. Vandeweyer E, Sales F, Deraemaeker R. Cutaneous verrucous carcinoma. Br J Plast Surg. 2001 Mar;54(2):168-70. doi: 10.1054/bjps.2000.3440. PMID: 11207133.
3. Seremet S, Erdemir AT, Kiremitci U et al. Unusually plantar verrucous carcinoma. Cutis. 2019 Aug;104(2):E34-E36. PMID: 31603976.
4. Klima M, Kurtis B, Jordan PH Jr. Verrucous carcinoma of skin. J Cutan Pathol. 1980 Apr;7(2):88-98. doi: 10.1111/j.1600-0560.1980.tb01187.x. PMID: 7372883.
5. Schell BJ, Rosen T, Rády P et al. Verrucous carcinoma of the foot associated with human papillomavirus type 16. J Am Acad Dermatol. 2001 Jul;45(1):49-55. doi: 10.1067/mjd.2001.113460. PMID: 11423834.
6. Ray R, Bhagat A, Vasudevan B et al. A Rare Case of Plantar Epithelioma Cuniculatum Arising from a Wart. Indian J Dermatol. 2015 Sep-Oct;60(5):485-7. doi: 10.4103/0019-5154.164369. PMID: 26538697; PMCID: PMC4601417.
7. Schwartz RA, Stoll HL. Squamous cell carcinoma. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York, NY: Mc-Graw Hill; 1999:840-856.
8. Mc Kee PH, ed. Pathology of the Skin. 2nd ed. London, England: Mosby-Wolfe; 1996.
9. Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. J Skin Cancer. 2011;2011:210813. doi: 10.1155/2011/210813. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21234325; PMCID: PMC3018652.
10. Koch BB, Trask DK, Hoffman HT et al. Commission on Cancer, American College of Surgeons; American Cancer Society. National survey of head and neck verrucous carcinoma: patterns of presentation, care, and outcome. Cancer. 2001 Jul 1;92(1):110-20. doi: 10.1002/1097-0142(20010701)92:1<110::aid-cnrc1298>3.0.co;2-k. PMID: 11443616.

Address for correspondence:

Prof. Georgi Tchernev, MD
 Chief of Onkoderma
 Clinic for Dermatology, Venereology and
 Dermatologic Surgery
 General Skobelev 26
 Bg – 1606 Sofia
 e-mail: georgi_tchernev@yahoo.de



ОЧНИ ПРОЯВИ ПРИ МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

Н. Калфова, Хр. Нешев, Д. Казакова

*Катедра по офталмология, Университетска болница „Лозенец“,
Софийски университет „Св. Климент Охридски“*

Резюме. Миастения гравис представлява относително рядко срещано автоимунно заболяване, причинено от антитела, насочени срещу рецептора за ацетилхолин, мускулноспецифична киназа или други протеини по постсинаптичната мембрана, свързани с ацетилхолиновия рецептор. Основен симптом е наличието на локализирана или генерализирана мускулна слабост, влошаваща се при физическа активност и подобряваща се при почивка. Пациентите се групират в зависимост от наличието на антитела, клиничната картина, възрастта при началото на болестта и наличието на патология в областта на тимуса. Диагнозата при пациенти с типични симптоми и наличие на автоантитела не представлява трудност. При около 10% от пациентите обаче е възможно тестовете за антитела, насочени срещу ацетилхолиновия рецептор и мускулноспецифичната киназа да бъдат отрицателни. Представяме клиничен случай на пациентка на 76-годишна възраст с типична за миастения гравис очна симптоматика, при която поставянето на диагнозата е забавено с година, въпреки хоспитализацията ѝ в неврологично отделение при дебюта на заболяването.

Ключови думи: миастения гравис, автоантитела, мускулна слабост

EYE SYMPTOMS OF MYASTHENIA GRAVIS

N. Kalfova, Hr. Neshev, D. Kazakova

*Department of Ophthalmology, University Hospital „Lozenets“,
Sofia University „Sv. Kliment Ohridski“*

Abstract. Myasthenia gravis is a relatively rare autoimmune disease, which results from antibodies targeting the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase or other proteins related to the acetylcholine receptor alongside the postsynaptic membrane. A major symptom of the disease is the presence of a localized or generalized muscle weakness, worsening with physical activity, and improving at rest. Patients can be classified into groups, depending on the presence of antibodies, the clinical picture, the age at the onset of the disease and the presence of pathology in the thymus. Diagnosis in patients with typical symptoms and presence of autoantibodies is not difficult. However, in about 10% of the patients, tests for antibodies against the acetylcholine receptor and muscle-specific kinase may be negative. Herein we present a clinical case of a 76-year-old patient with typical for myasthenia gravis ocular symptoms, in whom the diagnosis was delayed by a year, despite her hospitalization in a neurological ward at the onset of the disease.

Key words: myasthenia gravis, autoantibodies, muscle weakness

ВЪВЕДЕНИЕ

Миастения гравис е автоимунно заболяване, протичащо с абнормна мускулна слабост след физическа активност. Причинява се от нарушено нервно-мускулно предаване на ниво нервно-мускулен синапс поради наличието на антитела, насочени срещу структури на постсинаптичната мембрана. В 80% от случаите се откриват антитела срещу рецеп-

тора за медиатора ацетилхолин (AChR), а в по-малка част – срещу мускулноспецифична киназа (MuSK) и други протеини, свързани с рецептора за ацетилхолин (lipoprotein-receptor-related-protein 4, LRP4). При 10-15% от пациентите с миастения гравис е възможно да не бъдат открити антитела [1]. Характерна за заболяването е мускулната слабост, която се влошава след физическо

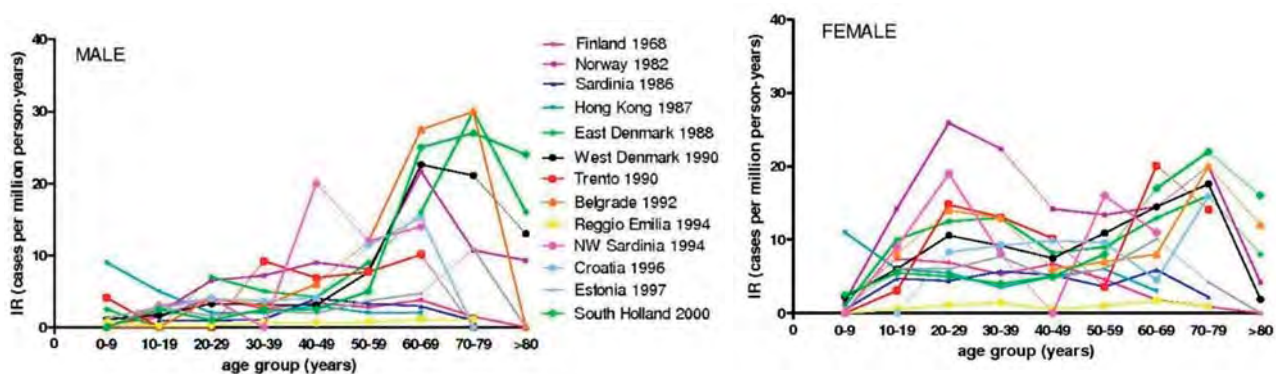
натоварване и в рамките на денонощието. Тя е най-слаба сутрин след събуждане и най-силно изразена във вечерните часове. Най-често засегнати са екстраокуларните мускули, които са постоянно активни. Тяжната слабост води до диплопия и/или птоза на клепачите, които имат денонощна ритмика. В 10-15% от случаите пациентите имат само очна симптоматика – очна форма на миастения гравис. Освен очна се среща и генерализирана форма на миастения, при която се наблюдава слабост на булбарните мускули, дихателната мускулатура (интеркостални мускули и диафрагма), мускулите на шията и крайниците. В преобладаващия брой случаи заболяването генерализира в рамките на 2 години след появата на очните симптоми [5].

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболяването има честота 14-20 на 100 000. Може да възникне във всяка възраст, но най-често появата при жените е 2-3-то десетилетие, а при мъжете – след 50-70-годишна възраст. [3, 4]. В повечето популации при миастения гравис с антители срещу AChR се наблюдава бимодално разпределение на заболяемостта с по-нисък пик около 30 г. и втори по-висок на възраст 70-80 г. В сравнение с Азия, Африка и Южна Америка в Европа се срещат повече пациенти с възрастово начало на болестта след 50 г. Ювенилната форма с начало в ранна детска възраст е по-често срещана в Япония, Китай и други страни от Източна Азия [1].

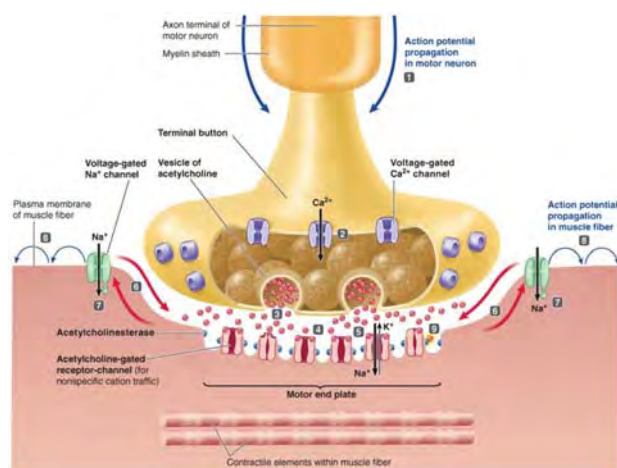
ПАТОГЕНЕЗА

Нервно-мускулният синапс (моторна плочка) представлява химичен синапс, при който се предава информация от крайните окончания на двигателните нервни влакна към напречнонабраздената мускулна тъкан посредством медиатора ацетилхолин. Синапсът е изграден от пресинаптична мембрана, синаптична цепка и постсинаптична мембрана. В пресинаптичното разширение се синтезира ацетилхолин от ацетилкоензим А и холин и се натрупва в синаптични везикули. При деполяризация на пресинаптичната мембрана се отварят волтаж-зависими калциеви канали и калциеви йони влизат в пресинаптичния терминал. Калциевите йони стимулират екзоцитозата на медиатор чрез свързване с определени белтъци, в резултат на което везикулите се сливат с пресинаптичната мембрана, оформя се пора, през която невротрансмитерът преминава в синаптичната цепка. Ацетилхолинът се свързва с никотинови рецептори по повърхността на постсинаптичната мембрана. N-холинорецепторите са от вида рецептор-каналче. При свързване на 2 молекули ацетилхолин се отварят натриево-калиеви канали, което води до натриев инфлукс и възниква възбуден постсинаптичен потенциал с последващо генериране на акционен потенциал в съседната електровъзбудима част на сарколемата. След като попадне в синаптичната цепка, медиаторът остава там за кратко, след което се инактивира посред-



Фиг. 1. Графики, показващи разпределението по честота на миастения гравис в зависимост от възрастта при мъже 1 и при жени 2 [3]

ством ензима ацетилхолинестераза. Полученият при разграждането холин се връща обратно в постсинаптичното разширение чрез натриев котранспорт, където се използва за синтеза на нови молекули ацетилхолин.



Фиг. 2. Структура на нервно-мускулен синапс [9]

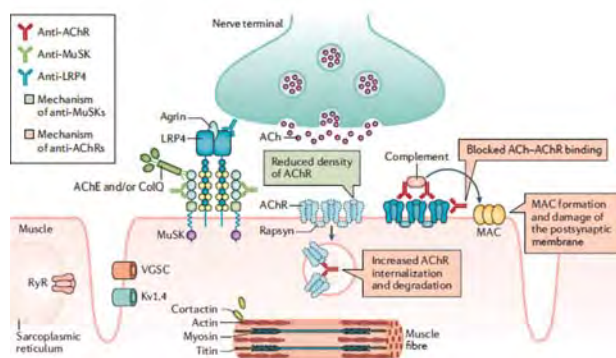
Миастения гравис е най-добре проученото аутоимунно анти тяло-медирано заболяване. Аутоантителата, които се откриват при МГ, могат да бъдат разделени в две групи: аутоантитела срещу екстрацелуларни или трансмембранни аутоантигени и такива, които са насочени срещу интрацелуларни структури. Към първата група се отнасят антителата, които директно (anti-AChR антитела) или индиректно (anti-MuSK и anti-LRP4 антитела) повлияват функцията на AChR и нарушават нервно-мускулното предаване, което води до намаление на мускулната контракция. N-холинорецепторите са най-често срещаните аутоантигени при заболяването. Антителата, насочени срещу тях, се откриват в 85% от пациентите с генерализирана форма и в 50% от тези, които имат само очно засягане. Те водят до намаляване на броя на рецепторите по няколко механизма:

- 1) комплемент-медирана лиза, чрез активиране на комплемента и формиране на мембрано-атакуващ комплекс;
- 2) повишаване скоростта на интернализация и деструкция на рецепторите;
- 3) свързване за залавните места за ацетилхолин и блокиране на сигналната тран-

сдукция чрез предотвратяване формирането на комплекс медиатор-рецептор.

Мускулноспецифичната киназа представя трансмембранен рецептор по повърхността на постсинаптичната мембрана с тирозин-киназна активност. Тя е отговорна за формирането на клъстери от рецептори за ацетилхолин по повърхността на постсинаптичната мембрана. Активира се посредством фосфорилиране, индуцирано от комплекса LRP4-агрин [1, 11, 12]. В процеса на формиране на клъстери от AChR участва протеинът рапсин, който свързва рецепторите с цитоскелета.

Антителата, насочени срещу мускулноспецифичната киназа, се откриват при 1-10% от пациентите с миастения гравис. Те са от клас IgG4 и не могат да активират комплемента. Механизмът им на действие е свързан с маскиране на активните места на MuSK, където се свързват лигандите, като например LRP4-agrin и ColQ. По този начин се предотвратява активирането на ензима и се редуцира плътността на AChR по повърхността на постсинаптичната мембрана [1, 11]. Изключително редки са случаите на пациенти, при които се откриват едновременно anti-AChR и anti-MuSK антитела [1]. Патогенетичният механизъм при anti-LRP4 антителата все още не е напълно изяснен. Към антителата, насочени срещу интрацелуларни аутоантигени, се отнасят например аутоантителата срещу титин и рианодиновия рецептор.



Фиг. 3. Механизъм на действие на аутоантителата, които се откриват при миастения гравис [1]

Все още не е известна причината за загубата на толерантност към структури на постсинаптичната мембрана в нервно-мускулния синапс. Наблюдава се известна асоциация с определени молекули от клас HLA. При по-голямата част от пациентите е налице патология в областта на тимуса. В 80% от случаите с ранно начало се открива хиперплазия на тимуса, а в 10% – тимом [1]. След извършване на тимектомия в тези случаи се установява подобрене на симптоматиката.

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Началото на заболяването най-често е постепено, но може да започне и остро при фебрилни състояния, операции, стрес, прием на някои медикаменти. Мускулната слабост е характерна проява на заболяването. Тя ангажира постоянно активни мускули – очедвигателни, булбарни, проксимални скелетни мускули.

Диплопията и птозата са начална проява при над 2/3 от пациентите с миастения гравис, а в хода на болестта се наблюдават при 90% от тях [6]. Засягането често е асиметрично. В началото диплопията и/или птозата могат да имат преходен характер и се проявяват след натоварване или само вечер. По-късно стават постоянни, но са с денонощна ритмичност – по-слабо изразени сутрин и най-силно изразени вечер. Птозата се дължи на мускулна слабост на *m. levator palpebrae superioris*. В началото тя често е едностранна, като може да се наблюдава самостоятелно или да се съчетава с диплопия.

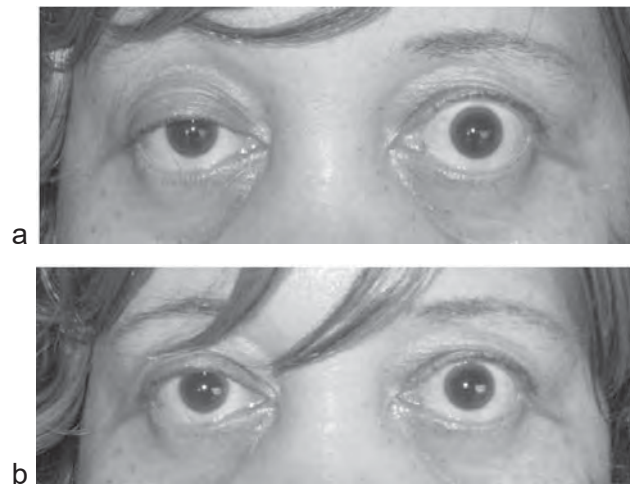
Засягането на мимическите, булбарните и шийните мускули, дихателната мускулатура и мускулите на крайниците е почти винаги симетрично и се наблюдава при генерализиране на заболяването [1]. Въвличането на булбарните мускули води до нарушения в гълтането, дъвкането, фонацията и артикулацията. Загубват се лицевият израз и подвижността на мимическите мускули. Затруднено е гълтането (дисфагия) особено

на твърда храна. Често усложнение е аспирацията на храна и течности. Гласът става носов (дисфония), недобре артикулиран (дизартрия).

При въвличане на междуребрните мускули и диафрагмата настъпва дихателна недостатъчност. Засягането на булбарната и дихателната мускулатура може да доведе до застрашаващи живота състояния, изискващи интензивно лечение.

С напредване на заболяването се въвличат мускулите на шията и проксималната мускулатура на крайниците. Развива се слабост при изкачване на стълби, при ходене, при работа с повдигнати ръце. Не се наблюдават мускулни атрофии и отслабване на рефлексите, липсват сетивни нарушения.

Най-тежкото усложнение са миастенните кризи, при които се развива остро тежка генерализирана мускулна слабост, тежка булбарна слабост и остра дихателна недостатъчност. Рискът от летален изход е голям и е необходима спешна хоспитализация в интензивно отделение.



Фиг. 4. Пациентка с птоза на десен клепач (а) и подобрене след приложение на *Edrophonium chloride* (b) [2]

КЛАСИФИКАЦИЯ

Според модифицираната класификация на Osserman тежестта на миастенната симптоматика може да бъде разделена на 5 степени:



- I степен – единствено очни симптоми
- II степен – лека форма на генерализация на симптоматиката с леки до умерени булбарни симптоми
- III степен – умерена форма на генерализация на симптоматиката с умерени булбарни симптоми
- IV степен – тежка форма на генерализация с участие на булбарна и дихателна мускулатура
- V степен – миастенна криза.

Таблица 1. Класификация на миастения гравис по подгрупи [13]

Subgroup	Autoantibody	Age at onset	Thymus
Early onset	AChR	<50 years	Hyperplasia common
Late onset	AChR	>50 years	Atrophy common
Thymoma	AChR	Any	Thymoma
MuSK	MuSK	Any	Normal
LRP4	LRP4	Any	Normal
Seronegative	None detected	Any	Variable
Ocular	Variable	Any	Variable

AChR = acetylcholine receptor; LRP4 = lipoprotein-related protein 4;
MuSK = muscle-specific peptide.

ДИАГНОЗА

Диагнозата се поставя въз основа на анамнеза за мускулна слабост в определени мускулни групи, проявяваща се след физически натоварвания и имаща денонощна ритмика, клиничен преглед, изследване на антитела, фармакологични тестове, ЕМГ, КАТ.

Клиничен преглед

Прилагат се тестове за мускулно натоварване, при които се демонстрира мускулната слабост и уморяемост.

- 1) При продължително гледане нагоре или настрани диплопията и птозата се засилват.
- 2) При броене на глас се засилва дисфонията.
- 3) При неколkokратни клякания или при изкачване на стълби се развива слабост в долните крайници.
- 4) При поддържане на изпънати напред ръце в супинация се появява слабост в горните крайници.

Изследване на антитела

Всички пациенти със симптоми и клинични признаци, които насочват към миастения гравис, трябва да бъдат изследвани за наличие на антитела. Повечето от тях имат повишени нива на anti-AChR антитела, а при останалите се откриват anti-MuSK антитела или anti-LRP4 антитела. Почти всички пациенти с миастения и тимом имат повишени титри на антитела срещу AChR. При пациенти с ранно начало на заболяването откриването на anti-titin или anti-RyR антитела насочва към наличие на тимом и също така е индикатор за по-тежко протичане на болестта при всички субгрупи [1]. В 10-15% от случаите е възможно да не бъдат открити антитела. Доказването на anti-AChR антитела при налична симптоматика позволява поставянето на диагнозата. Детекцията на anti-LRP4 антитела не е патогномонична за миастения, тъй като могат да бъдат открити и при пациенти с други заболявания [1].

Фармакологични тестове

При пациенти с миастения гравис броят на AChR по постсинаптичната мембрана е намален, което резултира в намален брой на комплексите медиатор-рецептор. Отделеният ацетилхолин в синаптичната цепка се разгражда нормално от ензима ацетилхолинестераза. Блокирането на този ензим води до повишени нива на медиатора в нервно-мускулния синапс и повишава вероятността за взаимодействие на ацетилхолина с неговите рецептори по повърхността на постсинаптичната мембрана.

Тест с Edrophonium chloride (Tensilon)

Edrophonium chloride представлява бързодействащо антихолинестеразно лекарство средство, което забавя хидролизата на ацетилхолина, свързвайки се компетитивно с ацетилхолинестеразата. Мускулната слабост се подобрява след 30 s и ефектът продължава до 5 min. Първоначално се инжектират бавно 2 mg, тъй като някои пациенти могат да бъдат чувствителни дори и при ниски дози



и се следи за холинергични прояви. При липса на реакция се инжектират останалите 8 mg – по 2 mg на 45-60 s до подобряване на симптоматиката. Обикновено симптомите се подобряват след приложението на 4 до 6 mg и приложението на дози по 2 mg през 60 s има за цел намаляване на холинергичните реакции [5, 7, 8].

Тест с Neostigmine

Neostigmine е дългодействащо антихолинестеразно средство. Прилага се интрамускулно в доза 1,5 mg. Ефектът започва след 30 min и продължава няколко часа [5].

ЕМГ

Неврофизиологичните изследвания са важни при серонегативни пациенти [1]. Най-чувствителните електрофизиологични методи за диагностициране на увреда в нервно-мускулното предаване са репетитивната нервна стимулация (Repetitive nerve stimulation) и електромиография на единично мускулно влакно (Single-fiber electromyography, SFEMG). Чрез репетитивната нервна стимулация (PHC) се изследва нервно-мускулната трансмисия. При PHC, провеждана с ниски честоти на импулсите (2-3 Hz), се регистрира постепенен спад на амплитудата на сумарния мускулен акционен потенциал (СМАП). Декремент, по-голям от 10% между първия и четвъртия СМАП, е абнормен и показателен за миастения гравис. Репетитивната нервна стимулация показва положителен декрементен отговор в 75% от случаите с генерализирана форма на миастения и 50% – при пациентите с очна форма [2]. Най-чувствителният електрофизиологичен тест за миастения гравис е електромиографията на единично мускулно влакно. Той е по-чувствителен, но по-малко специфичен в сравнение с репетитивната нервна стимулация [1]. За извършването на теста се използват специални иглени електроди, които позволяват идентификация на акционни потенциали от отделни мускулни влакна. Методът позволява едновременно регистриране на акционните потенциали от две мускулни влакна, инервирани

от един и същ аксон на двигателен неврон и измерва вариабилността във времето им на активиране („jitter”), когато пациентът извърши съкращение на мускула. При стимулация се измерва вариабилността във времето между нервна стимулация и мускулен отговор („jitter”) [1, 2]. При миастения гравис т.нар. „jitter” е увеличен. SFEMG регистрира абнормен „jitter” в 95-99% от случаите [2].

Образни изследвания – КАТ/ЯМР

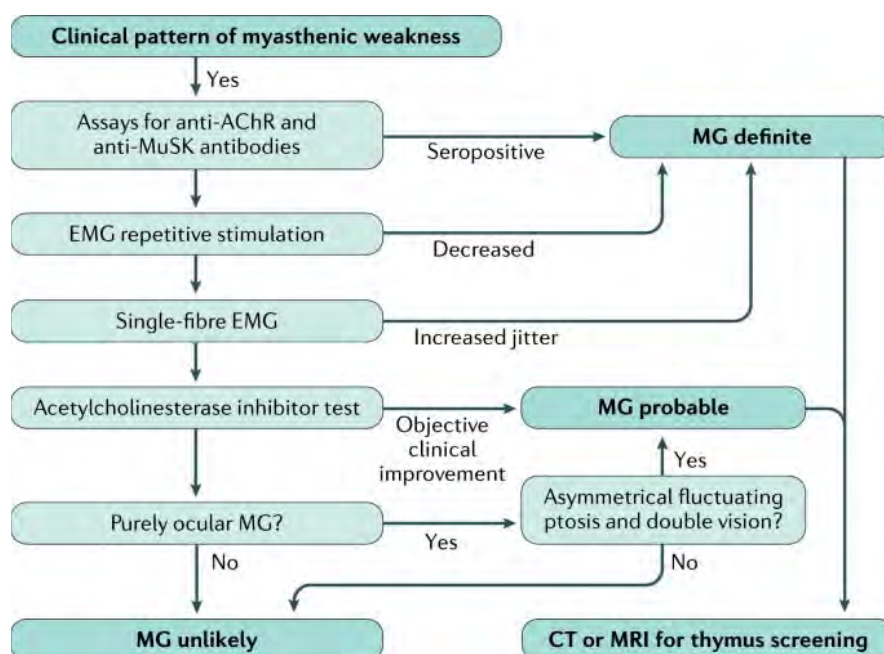
Компютърната томография на преден медиастинум е задължителна при пациенти с миастения гравис за установяване на съпътстваща тимусна патология. В 70% от случаите се открива хиперплазия на тимуса, а в 10-15% – тимом [5]. ЯМР не се използва рутинно, а се провежда при необходимост при неясни случаи.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечението има за цел подобряване на симптоматиката и повлияване на аутоимунния процес.

Симптоматично лечение

Използват се ацетилхолинестеразни инхибитори, които се свързват компетитивно с ензима и блокират хидролизата на ацетилхолин. Това води до повишени нива на медиатора в синаптичната цепка и повишава вероятността за свързване с AChR по постсинаптичната мембрана, които при миастения гравис са редуцирани поради наличието на антитела. Ацетилхолинестеразните инхибитори са първа линия на терапия при пациенти с миастения. Отговорът на прилагано симптоматично лечение варира от значително подобрение на симптоматиката до липса на такова при част от болните [2]. Приложението им не влияе върху прогресията на заболяването. Най-често използваното лекарствено средство от тази група е Pyridostigmine. Ефектът започва след 15-30 min, достига пик към 2 h и продължава няколко часа. Началната доза е 30-60 mg на 6-8 h и се титрира до постигане на подобряване на симптоматиката при минимални странични холинергични реакции [6].



Фиг. 7. Диагностичен алгоритъм при миастения гравис [1]

Имуносупресивна терапия

Имуносупресивната терапия има за цел да повлияе автоимунния процес. Прилагат се кортикостероиди и нестероидни имуносупресори. Кортикостероидите се включват при пациенти с умерено тежка и тежка симптоматика, при които ефектът от антихолинестеразните средства, приложени самостоятелно или в комбинация с тимектомия, е незадоволителен. Най-често се използват Prednisone и Methylprednisolone. Предпочитат се алтерниращите схеми на приложение с цел намаляване на нежеланите лекарствени реакции. Схемата на приложение може да бъде низходяща или възходяща.

Нестероидните имуносупресори могат да бъдат приложени самостоятелно или в комбинация с кортикостероиди. Прилагат се при болни с генерализирана форма на заболяването, които не се повлияват от лечението с кортикостероиди, имат контраиндикации за приложение или с цел намаляване на тяхната доза. Отговорът към лечението с нестероидни имуносупресори може да бъде отложен до няколко месеца. Най-често се прилага Azathioprine. При рефрактерни

случаи се използват и други имуносупресори като Cyclosporine A, Cyclophosphamide, Mycophenolate mofetil, Tacrolimus, Rituximab [1, 2, 6].

Плазмаферезата и приложението на високи дози интравенозен имуноглобулин имат краткосрочен ефект. Те са бързодействащи и се прилагат при миастенни кризи. Могат да се прилагат периодично при пациенти, които не толерират или не реагират на имуносупресивна терапия. Чрез плазмаферезата се отстраняват антителата, намиращи се в циркулацията. Интравенозният имуноглобулин се прилага в доза 0,4 g/kg дневно в продължение на 5 дни [2]. Има имуномодулиращ ефект и комплексен механизъм на действие – имуноглобулините се свързват с Fc рецепторите по повърхността на макрофагите и ги блокират, инхибират отлагането на компоненти на комплемента, потискат различни медиатори на възпалението, като например цитокини, хемокини.

Тимектомия се извършва при пациенти с установена тимусна патология – тимом и тимусна хиперплазия и при някои болни от миастения гравис, които имат повишени тит-



ри на anti-AChR антитела. В последния случай тимектомия се извършва при пациенти под 50-годишна възраст, налична мускулна слабост, която не е ограничена в областта на екстраокуларните мускули и кратка продължителност на заболяването [1, 2]. Ползите от оперативното отстраняване на тимуса при болни от миастения без тимусна патология, които са над 50 години и имат по-дълга продължителност на заболяването, са спорни. Необходимо е периперативно да се постигне контрол на миастенната симптоматика при пациенти, на които им предстои тимектомия.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на 76-годишна жена с диплопия и птоза на десния клепач, датиращи от една година. При появата на симптомите пациентката е насочена към невролог. Постъпва в неврологично отделение, където са направени КАТ и ЯМР на глава. На ЯМР се установяват данни за мекотъканна формация в средния носов ход и сфеноидалния синус. Насочва се към отделение по УНГ, където е проведено оперативно отстраняване на туморното образуване. Последва консултация с невроофталмолог, който установява лезия на n. trochlearis. Едва година след появата на симптомите и престоя в неврологично отделение се назначава изследване на антитела, насочени срещу AChR и MuSK, и е поставена диагноза – очна форма на миастения гравис.

През 10.2019 г. пациентката е хоспитализирана повторно в неврологично отделение по повод диплопия и птоза на десен клепач с давност от 1 година и установени след преглед с невроофталмолог anti-AChR антитела. След установяването им е започната терапия с Калимин (Pyridostigmine) 3x1/2 табл., на фона на което се отчита леко подобрене по отношение на диплопията.

Минали заболявания и операции: През 2016 г. е извършена операция по повод катаракта на дясното око, а през 2019 г. – и на лявото око. През януари 2019 г. е отстранено ендоскопски туморно образуване в сфеноидалния синус.

При прегледа се установяват птоза на десен клепач и диплопия при поглед надолу и наляво.

Проведени изследвания

Изследване на антитела: установяват се повишени нива на anti-AChR антитела – 33.0 nmol/l (при норма < 0.4) и anti-MuSK антитела в норма – 0.04U/ml (норма 0 – 0.4)

ЕМГ: Към момента на хоспитализацията не се регистрира положителна миастенна реакция при извършване на електромиографско изследване.

КАТ на гръден кош и медиастиnum: не се установяват тимусна хиперплазия и формации, суспектни за тимом.

Консултация с невроофталмолог: Зрителната острота на дясното око е 1,0 (с -2,25 D sph), а на лявото око 0,9-1,0 (с -1,25 D sph).

От тонометрията се установяват ТОД = 11,5 mmHg/529 μ m,

ТОС = 7,9 mm Hg/ 568 μ m.

При биомикроскопията се установяват гладки, лъскави, прозрачни роговици, аркус сенилис двустранно, леща – артефакция, ИОЛ in situ, стъкловидно тяло с деструктивни промени.

Изследване на очни дъна – бледорозови папили с ясни очертания, макули – без рефлекс, съдове – ангиосклероза, ретини – в норма.

Изследване на двойни образи – хипофункция на m. obliquus superior oculi dextra.

Поставя се диагнозата очна форма на миастения гравис. По време на болничния престой е проведено лечение с Калимин 3 x 1/2 табл и Урбазон 20 mg i.m. дневно. Лечението се продължава в амбулаторни условия – Калимин 3 x 1/2 табл., Медрол (табл. 4 mg) – 5 т. сутрин – 7 дни, 4 т. сутрин – 7 дни, 3 т. сутрин – 7 дни, 2 т. сутрин – 7 дни, 1 т. сутрин – 7 дни. При проследяване на пациентката се отчита значително подобрене на симптоматиката. Профилактично са изследвани anti-AChR и anti-MuSK антителата, при което се отчита намаление на техните стойности (anti-AChR антитела – 0,7 nmol/l през 2020 г. и 4,0 през 2021 г.).

ОБСЪЖДАНЕ

Миастения гравис е автоимунно антияло-медирано заболяване, което води до



нарушена невротрансмисия на ниво нервно-мускулен синапс. Представеният клиничен случай описва пациентка с типична за заболяването симптоматика. Клиничното съмнение за миастения гравис възниква въз основа на анамнезата за мускулна слабост, локализирана в екстраокуларните мускули, проявяваща се с диплопия и птоза на десен клепач, която има денонощна ритмика. Тя е по-изразена във вечерните часове и след физическо натоварване, докато сутрин е по-слабо проявена. Денонощната ритмика и влошаването на симптоматиката след физическа активност е характерно за миастения гравис.

За поставяне на диагнозата се извършват описаните по-горе изследвания, като изключително важно е изследването за наличие на автоантитела. При пациенти с типична симптоматика установяването на антитела, насочени срещу AChR, позволява поставяне на диагнозата. В случая поставянето ѝ е забавено с година, въпреки характерната симптоматика, понеже пациентката не е изследвана за наличие на антитела. Ранното поставяне на диагнозата е важно, тъй като в преобладаващия брой случаи заболяването генерализира в рамките на 2 години от началото на очната симптоматика, а засягането на някои мускулни групи (булбарна и дихателна мускулатура) може да доведе до животозастрашаващи състояния. Приложеното лечение с Калимин и Медрол води до бързо подобрене на симптомите при пациентката и намаляване на титъра на anti-AChR антителата, чието ниво от 33 се намалява до 0.7 nmol/l.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миастения гравис е относително рядко срещано, но добре изучено автоимунно заболяване, протичащо с локализирана или генерализирана мускулна слабост. Дължи се на наличието на автоантитела, насочени срещу различни структури на постсинаптичната мембрана, които водят по различни механизми до нарушение на нервно-мускулното предаване на ниво моторна плочка. Най-често антителата са насочени срещу рецептора за медиатора ацетилхолин, но се срещат и такива срещу мускулноспецифичната киназа, липопротеин-рецептор свързан протеин 4 (LRP4), титин, рианодиновия рецептор и др. Често при пациенти с миастения се установява патология в областта на тимуса. В 10-15% от случаите пациентите имат само очна симптоматика – очна форма на миастения гравис, докато при останалите заболяването генерализира и протича с различна тежест. Характерно за заболяването е денонощната ритмика с по-изразени симптоми вечер, както и влошаването им след физическа активност. Диагнозата се поставя въз основа на анамнеза, клиничен преглед и с помощта на различни изследвания – изследване за наличие на антитела, ЕМГ, фармакологични тестове, КАТ за установяване на патология в областта на тимуса. Лечението има за цел подобряване на симптоматиката и повлияване на автоимунния процес. Прилагат се ацетилхолинестеразни инхибитори, имуносупресивна терапия, плазмафереза, имуномодулираща терапия с високи дози интравенозен имуноглобулин и тимектомия. При миастенни кризи е необходима спешна хоспитализация в отделение за интензивно лечение.

Библиография

1. Gilhus N, Socrates Tz, Evoli A et al. Myasthenia gravis, Nature Reviews Disease Primers, 2019;5:30.
2. Trouth An, Dabi A., Solieman N et al. Myasthenia Gravis: A Review, Autoimmune Diseases, 2012, 2012: 874680.
3. Bubuioc A, Kudebayeva A, Lisnic V et al. The epidemiology of myasthenia gravis, J Med Life. 2021 Jan-Feb; 14(1): 7-16.
4. Carr A, Cardwell Ch, McCarron P, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis, BMC Neurology volume 10, 2010, Article number: 46.



5. Nair Ak, Patil-Chhablani Pr, Venkatramani D, Gandhi R. Ocular myasthenia gravis: A review, Indian J Ophthalmol. 2014 Oct; 62(10): 985-991.
6. Шотеков П. и съавт. Неврология. APCO, 2010.
7. Medscape website: <https://emedicine.medscape.com/article/1171206-workup#c10/> (Website accessed on 17.07.2021).
8. Naji Ab, Owens M. Edrophonium, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
9. Medicoapps website: <https://medicoapps.org/m-neuromuscular-junction-and-events/> (Website accessed on 17.07.2021).
10. Phillips W, Vincent An. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms, F1000Res. 2016; 5: F1000 Faculty Rev-1513.
11. Koneczny I, Cossins J, Vincent An. The role of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis, Journal of Anatomy, 2014 Jan; 224(1): 29-35.
12. Borges L, Richman D. Muscle-Specific Kinase Myasthenia Gravis, Frontiers in Immunology, 2020; 11: 707.
13. Touch Neurology website: <https://touchneurology.com/neuromuscular-diseases/journal-articles/myasthenia-gravis-optimal-treatment-in-severe-disease/> (Website accessed on 17.07.2021).

Адрес за кореспонденция:*Д. Казакова**e-mail: dida_KAZAKOVA@hotmail.com***Address for correspondence:***D. Kazakova**e-mail: dida_KAZAKOVA@hotmail.com*

ИМУННИ ОТГОВОРИ, ОСЪЩЕСТВЯВАНИ ЧРЕЗ TH17 И Т-РЕГУЛАТОРНИ ЛИМФОЦИТНИ СУБПОПУЛАЦИИ В ЧЕРЕН ДРОБ

Цв. Великова¹, А. Михова¹, М. Перухова², И. Иванова¹,
М. Пешевска-Секуловска², А. Куков¹, Н. Юркова², А. Станчева³, И. Алтънкова¹

¹Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ "Лозенец", Медицински факултет,
СУ „Св. Климент Охридски“ – София

²Клиника по гастроентерология, УМБАЛ "Лозенец", Медицински факултет,
СУ „Св. Климент Охридски“ – София

³Клинична лаборатория, УМБАЛ "Лозенец", Медицински факултет,
СУ „Св. Климент Охридски“ – София

Резюме. Черният дроб притежава уникални механизми на имунна толерантност, която играе основна роля и при чернодробна трансплантация (ЧТ). В същото време резидентните имунни клетки в черния дроб са способни на ефективен имунен отговор срещу различни патогени. Т-хелперните популации, сред които са Th17 (провъзпалителни), и Т-регулаторните клетки (Treg, толерогенни) са ключови за характеризиране на имунологичния баланс в черния дроб. При пациенти след ЧТ могат да се наблюдават както намалена имунна толерантност, така и повишено активиране на имунната система. Поради крехкия имунен баланс на трансплантираните пациенти обикновено се наблюдава сложно взаимодействие между толерогенен черен дроб, имунен отговор срещу чернодробната присадка или придружаваща инфекция и имunosупресивната терапия. Освен това тези лимфоцитни субпопулации, както и съотношението Th17/Treg в кръвта, изследвани в посттрансплантационния период при пациенти след ЧТ на имunosупресивна терапия, биха имали значение на възможен допълнителен маркер за характеризиране на имунния статус на пациентите и тяхната прогноза след трансплантацията.

Ключови думи: чернодробна трансплантация, Th17 лимфоцити, Т-регулаторни клетки, Т-клетъчни субпопулации

IMMUNE RESPONSES VIA TH17 AND T REGULATORY LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN THE LIVER

Ts. Velikova¹, A. Mihova¹, M. Peruhova², I. Ivanova¹, M. Peshevska-Sekulovska²,
A. Kukov¹, N. Yurukova², A. Stancheva³, I. Altankova¹

¹Laboratory of Clinical Immunology, University Hospital Lozenets, Medical Faculty, Sofia University
"Sv. Kliment Ohridski" – Sofia, Bulgaria

²Clinic of Gastroenterology, University Hospital Lozenets, Medical Faculty, Sofia University
"Sv. Kliment Ohridski" – Sofia, Bulgaria

³Clinical laboratory, University Hospital Lozenets, Medical Faculty, Sofia University
"Sv. Kliment Ohridski" – Sofia, Bulgaria

Abstract. Liver has unique mechanisms of immune tolerance, which plays a significant role in liver transplantation (LT). At the same time, resident immune cells in the liver can exert an effective immune response against various pathogens. T-helper subsets, including Th17 (pro-inflammatory) and T regulatory cells (Treg, tolerogenic), are critical players for the immunological balance in the liver. Activation of the

immune system due to the fragile immune balance in transplant patients, a complex interaction between tolerogenic liver, hepatic immune response and immunosuppressive therapy is usually observed. In addition to these lymphocyte subpopulations, LT and immunosuppressive treatment could be necessary as a possible additional marker for characterizing the immune status of patients and their prognosis after transplantation.

Key words: liver transplantation, T-helper 17 cells, T regulatory cells, T cell subsets

ВЪВЕДЕНИЕ

Трансплантацията на черен дроб (ЧТ) е животоспасяваща процедура при пациенти с хронични чернодробни заболявания и чернодробна недостатъчност. Този вид трансплантация се различава от тези на другите солидни органи поради особеностите на чернодробната имунна система по-добре да толерира чернодробната присадка [1].

Човешкият черен дроб обикновено се възприема като неимунологичен орган, ангажиран предимно с метаболитни дейности, съхранение на хранителни вещества и детоксикация. Сега обаче знаем, че здравият черен дроб също е място на сложна имунологична активност, медирана от разнообразен репертоар на имунните клетки, както и от нехемопоеитични клетъчни популации [2].

В нормалния черен дроб метаболитните и тъканните ремоделиращи функции изискват елементи на възпаление. Това възпаление, в комбинация с редовното излагане на диетични и микробни продукти, създава потенциал за прекомерно имунно активиране. В тази сложна микросреда чернодробната имунна система толерира безвредни молекули, като в същото време остава нащрек за възможни инфекциозни агенти, злокачествени клетки или увреждане на тъканите. При имунно активиране вследствие на патогени или увреждане на тъканите механизмите на възпаление са от съществено значение за поддържане на чернодробната хомеостаза. Неуспехът да се отговори подходящо на „опасните“ стимули или да се регулират активираните имунни механизми води до патологично възпаление и нарушена тъканна хомеостаза, характери-

зираща се с прогресивно развитие на фиброза, цироза и чернодробна недостатъчност [1]. Следователно чернодробните възпалителни механизми имат своята роля в черния дроб на възрастните; те са от съществено значение за поддържане на хомеостазата на тъканите и органите и когато са нарушени, са ключови двигатели на чернодробната патология, свързана с хронична инфекция, аутоимунитет и злокачествено заболяване [2].

ИМУНОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ В ЧЕРНИЯ ДРОБ

Черният дроб е орган с уникални механизми на имунна регулация, която осигурява локален и системен имунен толеранс към собствени и чужди антигени като хомеостатично състояние и в същото време е способен за ефективен имунен отговор срещу патогени [3]. Това се осъществява от комбинация от имунни регулаторни клетки и конвенционални и неконвенционални антиген-представящи клетки, в т.ч. дендритни, купферови, стелатни, различни лимфоцити и др. Имунната привилегированост на черния дроб е открита именно в чернодробните алографти. Тя е била установена първо при прасета – през 1969 г., като независима от МНС несъвпаденията и е наречена „ефект на чернодробен толеранс“ [4]. Този ефект е много полезен при органната трансплантация, но е нежелан и увреждащ при хронични инфекции, аутоимунитет и туморогенеза на черния дроб, където води до персистиране на патогените и по-слаби антитуморни ефекти.

Черният дроб е място на Т-клетъчна активация срещу патогени, но често тя е слаба или

непълна, което води до отхвърляне, изчерпване и супресия на ефекторната функция и ранна апоптоза или Т-клетъчна анергия [5]. Това от своя страна е свързано с увеличаване на Т-регулаторните клетки и лежи в основата на инфекциозните усложнения и сепсиса при чернодробните трансплантации [4].

Разнообразната гама от клетки на вродения имунитет в черния дроб на възрастни включва естествени клетки убийци (NK), NK Т-клетки (NKT) (включително популации от CD1d-ограничени инвариантни NKT клетки), свързани с лигавицата инвариантни „вродени“ Т-клетки (innate lymphocytes) и $\gamma\delta$ -Т-клетки [6].

Популации от лимфоцити в нормалния черен дроб включват както класическите МНС-рестриктирани CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, така и В-клетки. Черният дроб е особено богат на CD8⁺ Т-клетки, активирани Т-клетки и Т-клетки на паметта. Натрупването на тези лимфоцитни субпопулации Т-клетки в черния дроб е свързано с Т-клетъчна апоптоза и делеция, поради което някои автори описват черния дроб като „гробеще“ за Т-клетки [7]. Популациите от В-клетки в човешкия черен дроб представляват до 8% от общата лимфоцитна популация. Специфични чернодробни В-клетъчни субпопулации като вродени CD5⁺ В-клетки увеличават броя си по време на хепатотропна вирусна инфекция [2, 6].

Черният дроб е изложен на различни антигени и патогени от храносмилателния тракт, което е от съществено значение за изграждането на ефективен адаптивен имунен отговор. За разлика от кръвта съотношението CD4/CD8 е обърнато в черния дроб [8].

Имунните клетки, населяващи черния дроб, играят роля по време на фиброгенезата, възпаление и активирането на извънклетъчния матрикс. Рецептори за IL-17A се експресират върху паренхимни и непаренхимни клетки, включително хепатоцити, хематопоеични стволови клетки, купферови клетки, ендотелни клетки. Това води до допълнително усиляване на възпалителни реакции при уврежда-

ния на черния дроб поради действието на възпалителния цитокин IL-17 [9].

В допълнение, нормалният черен дроб на възрастни поддържа активна и сложна цитокинова мрежа, която включва базална експресия на провъзпалителни (IL-2, IL-7, IL-12, IL-15 и интерферон (IFN) γ) и противовъзпалителни (IL-10, IL-13 и TGF β) цитокини. Тази цитокинова среда съществува и при липса на инфекция или патологично възпаление и вероятно възниква чрез нормални физиологични процеси в органа. Процесите вероятно включват сигнализиране чрез pattern-recognition receptors (PRR), индуцирано от патогенни молекули, извлечени от червата, както донесени от червата от нехемопоеични, и миелоидни клетъчни популации, а също и чрез производство на цитокини от активирани популации чернодробни лимфоидни имунни клетки [2].

В черния дроб се намират Т-регулаторни (Treg) клетки, които могат да бъдат между 1% и 5% от всички интрахепатални лимфоцити [10, 11]. Тяхната функция в черния дроб все още се проучва.

Така, анатомичната структура, репертоарът от резидентни имунни клетки и цитокини/растежни фактори, както и състоянието на постоянна стимулация в черния дроб създават уникална среда на баланс между толерантност и възпаление в нормалния черен дроб. Чернодробното кръвоснабдяване също има значителен принос за уникалната чернодробна микросреда. Клетките в черния дроб са обект на постоянна сигнализация от хранителни и други молекули, което предизвиква състояние на толерантност [12].

TH17 И TREG ЛИМФОЦИТИ ПРИ ЧЕРНОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Възпалителните отговори при увреждане на черния дроб включват както резидентни, така и инфилтриращи имунни клетки. Добре известно е, че клетките на вродения имунитет са важен пусков механизъм за стартиране на чернодробно възпаление. В допълнение, инфилтрацията на моноцити при чернодробно



увреждане е важен клетъчен механизъм за поддържане на хроничното възпаление и за активиране на профиброгенни чернодробни stelatни клетки (ХСС) [13].

Въпреки това при хронично увреждане на черния дроб клетките на адаптивния имунитет също участват в патогенезата на чернодробно възпаление. Например CD8 и CD4 Т-клетките играят важни роли при хепатоцелуларно увреждане, антивирусните защитни сили (към вирусите на хепатит) и автоимунитет [14, 15].

Както споменахме вече, рецепторът за IL-17 е установен върху голям брой имунни и неимунни клетки в черния дроб. Доказано е, че IL-17 стимулира експресията на няколко други гена, свързани с възпалението, включително химицини и С-реактивен протеин, в хепатоцитите [16]. Тези ефекти могат да бъдат подсилени при включване на TNF α или IL-1 и това предполага тяхната роля в поддържането на чернодробното възпаление заедно с Th17 клетките. Човешките жлъчни епителни клетки експресират също IL-6, IL-1 β , IL-23p19 и няколко химиокина (CXCL1, CXCL8, CCL20 и др.) при стимулиране с IL-17 [16]. Тъй като всички тези цитокини и химиокини са свързани с Th17 клетки, жлъчните епителни клетки, изглежда, че имат способността да подпомагат Th17 имунните отговори по време на възпалението. Интересното е, че IL-23p40 субединица, обща за IL-23 и IL-12, която също би благоприятствала отговорите от тип Th1-Th17, не е увеличена [16].

По отношение ролята на IL-17-продуциращите Th17 лимфоцити все повече данни се натрупват за участието им при заболявания като алкохол-индуцирано чернодробно увреждане, неалкохолен стеатохепатит (NASH), вирусен хепатит, хепатоцелуларен карцином (HCC) и първичен билиарен холангит (старо наименование първична билиарна цироза, PBC), както и отхвърляне на присадката след ЧТ [10].

Поддържането на хронично възпаление и последващата чернодробна фиброза са

общи характеристики на хронични чернодробни заболявания при хората и отдавна се смята, че те вероятно се дължат на нарушен баланс Th1/Th2 имунни отговори в черния дроб [9].

Въпреки тази приета концепция вероятно скоро ще трябва да бъдат преразглеждани данните в някои аспекти, тъй като Th17 клетките също могат да играят активна роля в поддържането на локалния възпалителен отговор в черния дроб. Предпочитаната от тях диференциация при TGF β и IL-6 стимулация, два цитокина, за които е известно, че изобилно присъстват в увредения черен дроб, прави приноса на Th17 клетките за чернодробно възпаление много вероятен. Основен отличителен белег на Th17 клетките е производството на цитокини като IL-17 и IL-22, както и рекрутирането и активирането на неутрофили. Описано е, че последните играят важни роли не само в отбраната на организма срещу микробни инфекции, но също така и при възпаление на тъканите по време на автоимунно чернодробно заболяване [16].

Първоначалните проучвания при хора и миши модели разкриха участие на активирани Th17 клетки и свързани с тях цитокини при различни чернодробни заболявания. Въпреки това нито изследванията, свързани със заболявания като HBV/HCV инфекции, NASH, HCC или токсични чернодробни увреждания, нито функционални експерименти в различни миши модели са напълно убедителни за ролята на Th17 клетките в чернодробните увреждания към момента. Точният патогенетичен механизъм на Th17 клетките в чернодробното възпаление може да варира според основното заболяване, например между инфекциозни и автоимунни нарушения. Ето защо ще бъде от изключително значение да се разбере функцията на Th17 клетките при остро и хронично чернодробно възпаление, чернодробна фиброгенеза и други патологични процеси.

TH17 И TREG ЛИМФОЦИТИ СЛЕД ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Взаимодействията между имунната система и органната присадка са във фокуса на научните изследвания в трансплантологията. Трансплантацията на черен дроб е животоспасяваща процедура при пациенти с чернодробна недостатъчност [14]. ЧТ се различава от трансплантациите на други солидни органи поради особеностите на чернодробната имунна система, която хомеостатично е толерогенна и по-добре приема чернодробната присадка. Въпреки това остро отхвърляне на присадката и тежките инфекции остават основни усложнения [15]. Понастоящем в трансплантологията са актуални проучвания в две практически направления: намиране на адекватни биомаркери за мониториране и предвиждане на реакция на отхвърляне и търсенето на нови терапевтични подходи и схеми.

CD4⁺ Т-хелперни клетки (Th) играят важна роля в отхвърлянето на присадките чрез секретирание на различни цитокини и осигуряване на помощ за други ефекторни клетки, които предизвикват възпаление и разрушаване на присадената тъкан и отхвърлянето ѝ. Провъзпалителните Th17 (Th17) и регулаторните Treg FoxP3⁺ клетки имат противоположни ефекти върху създаването на имунологична толерантност и „прихващане“ на присадката, което е документирано при експериментални модели и в клинични наблюдения. Поради тези причини съотношението между тях може да се използва за проследяване на имунологичната хомеостаза след трансплантация и предсказване на отхвърляне. Нещо повече, през последните години се събраха данни за Th17 лимфоцитите и за тяхната критична роля при ЧТ [19].

За разлика от тях Treg клетките имат противовъзпалителна функция и са основни за толерантността на реципиента към присадката след ЧТ. Смята се, че взаимоотношенията между двете лимфоцитни субпопулации играят ключова роля за дълготрайната успеваемост след ЧТ [20, 21]. В тази връзка от

интерес е и как имunosупресивната терапия влияе върху тези лимфоцитни субпопулации. При отхвърляне на присадката след ЧТ се предполага участие на Th17 клетките, но към момента съществуват само ограничени доказателства за това. Проучване, представено от Fabrega et al., описва евентуална корелация между остро отхвърляне на черния дроб и индукцията на Th17 лимфоцитите. Изследователите са установили увеличение на серумните нива на цитокините IL-17 и IL-23 след трансплантация, както и още по-изразен отговор IL-17/IL-23 при остро отхвърляне на присадката [22].

Поради тази причина все повече се дискутира изследване и проследяване на определени параметри на имунологичния баланс възпаление/отхвърляне и толеранс при пациенти след ЧТ, повечето от които са и на имunosупресивно лечение. Интересно е също така значението на Th17 лимфоцитите и регулаторните Т-лимфоцитни субпопулации в периферна кръв и дали отразява действителни процеси в тъканите и чернодробната присадка, и дали те или съотношението между тях корелира с други клинични и лабораторни данни, които характеризират актуалното клинично състояние и имунната реактивност. Има създадени редица протоколи, използващи флоуцитометрията като метод за анализиране на тези лимфоцитни субпопулации в периферна кръв (преди, по време на и след трансплантация) [23]. Важно е да се анализира и влиянието на имunosупресивното лечение.

Има данни за възможна корелация между активация на Th17 и остро отхвърляне на присадката след чернодробна трансплантация [22]. Този факт е доказан при животински модели, както и при хора. Реципиентите, които преживяват остро отхвърляне, имат значително повишено количество на Th17 клетки в периферната кръв в сравнение с тези без отхвърляне. За разлика от тях Treg клетките и техните функционални свойства са намалени по време на остро отхвърляне при пациенти с ЧТ. Следователно изследването на



баланса на Th17/Treg клетките може да бъде полезен подход за прогнозиране съдбата на чернодробния алографт. Точните въздействия на Th17/Treg клетките върху чернодробното остро отхвърляне все още не са напълно изяснени, предполага се и участието на други фактори.

Всички данни до момента показват, че трансплантацията на черен дроб в много случаи е единствената възможност за излекуване на чернодробно заболяване в краен стадий [1]. ЧТ подобрява клиничния ход на пациента, но винаги съществува риск от хроничното отхвърляне на присадката и страничните ефекти на имunosупресивната терапия [24]. Оптималното имunosупресивно лечение за предотвратяване на отхвърлянето и токсичността и в същото време избягването на опортюнистични инфекции трябва да бъде стриктно следено и индивидуализирано. Състоянието на оптимална имунотерапия, наречена оперативна толерантност, е трудно да се постигне след органна трансплантация и при повечето пациенти се изисква доживотна терапия с многобройни странични ефекти. Въпреки това оперативната толерантност след ЧТ е присъща на черния дроб и трансплантат и може да се реализира без имunosупресия.

Реципиентите на ЧТ често изискват дългосрочно имunosупресивно лечение, което макар и нискодозово е свързано с риск от инфекции и тежки странични реакции. Известно е, че някои пациенти след ЧТ развиват спонтанен имунен толеранс и макар че това е предпоставка за намаляване на имunosупресивната терапия, практиката показва, че това често не е възможно. По тези причини изследване на промените в Th17/Treg клетките при пациенти след ЧТ и продължаващо имunosупресивно лечение е актуално и може да бъде полезно за характеризирание на посттрансплантационния толеранс. Навременното откриване на пациенти с нарушен толеранс и начеваща реакция на отхвърляне е предпоставка за увеличена преживяемост на трансплантираните пациенти.

Ето защо са актуални нови терапевтични подходи след ЧТ, както и сурогатни маркери за проследяване на трансплантираните.

Както вече посочихме, Treg лимфоцитите са важен фактор, но вероятно не единствен, от значение за предотвратяване на отхвърлянето, както и за избягване на реакция на присадката към приемателя (GvHD). Съотношението Treg/Th17 също играе основна роля в отхвърляне на органа [24]. Нещо повече, установено е, че Th17 лимфоцитите са увеличени по време на остро и хронично отхвърляне на трансплантирани органи, като провъзпалителните цитокини водят до диференциране на Treg в Th17 клетки чрез експресия на ROR γ t транскрипционен фактор. Доказано е, че ранното намаляване на Treg лимфоцитите след трансплантация е рисков фактор за остро отхвърляне [26].

С оглед на тези резултати от изследвания са опитани и практики с прехвърляне на Treg при мишки след трансплантация, а няколко клинични изпитвания тестват ефективността и безопасността при хората [27]. Въпреки че дългосрочните ефекти не са оценени в тези клинични изпитвания, терапията с Treg е обещаващ терапевтичен подход. За разлика от полезните ефекти при пациенти с трансплантация с HCV инфекция, ранните високи нива на Treg клетки и Th1 клетки след ЧТ са свързани с тежка, повтаряща се HCV инфекция [28].

Двете клетъчни субпопулации лимфоцити безспорно могат да бъдат полезни за оценка на различни чернодробни заболявания и след ЧТ. Знаем, че Th17 клетките са необходими за ефективен патогенен клирънс в черния дроб и Treg – за координиране на имунния отговор при автореактивност, автоимунни заболявания и след ЧТ [28].

Повечето от данните за ролята на Th17 и Treg клетки са получени от експериментални миши модели. Въпреки това значението на тези субпопулации при хората се подчертава в клинични изпитвания. Много изследвания подчертават специално необходимостта от изследване на тези клетки в чернодробната тъ-

кан, тъй като циркулиращите клетки може да не отразяват интрахепаталните състояния. В допълнение към възможна променена функция и количества при чернодробни заболявания, Th17/Treg балансът може да се проследява с терапевтична цел. Така че бъдещите проучвания трябва да се фокусират върху функцията на Th17 и Treg лимфоцитите и баланса им в чернодробната тъкан и да се уточнят отношенията на тези субпопулации в черния дроб и периферната кръв. Освен това различни сигнали, които биха могли да повлияят на диференциацията на наивните Т-лимфоцити към двете противоположни субпопулации, особено в черния дроб, трябва да бъдат анализирани, за да се разбере по-добре чернодробният специфичен патомеханизъм при присадката и да се подбере специфична за черния дроб терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Както остро, така и хроничното чернодробно възпаление вероятно са свързани с дисбаланс в Т-хелперния имунен отговор, който може да доведе до чернодробна фиброза и чернодробна недостатъчност. Проучванията през последните 10 години потвърдиха, че диференциацията на Th17 клетките

благоприятства провъзпалителни отговори в почти всички тъкани, реципрочно на действието на Treg в посока имунен толеранс и хомеостаза. Балансът между двете субпопулации лимфоцити е деликатен и критичен, особено при вече увредена чернодробна функция, което прави и възстановяването на имунната хомеостаза трудно. Патогенният принос на Th17 и Treg клетките в автоимунитета, остри инфекции и хроничното увреждане на черния дроб е разнообразен и варира според болестните етиологии. Разбирането на механизмите, които са в основата на Th17 и Treg диференциация и функции, дава възможност да се разработват и нови терапевтични стратегии при чернодробни заболявания и ЧТ. Тук би могла да бъде включена и активната манипулация на баланса между патогенните и регулаторните процеси в черния дроб, което от своя страна да подпомогне възстановяването на хомеостазата, особено при чернодробно възпаление или след ЧТ.

Благодарности

Обзорът е изработен във връзка с научен проект Договор № 80-10-104/25.03.2021 г. към ФНИ на СУ „Св. Климент Охридски“)

Библиография

1. Moon DB, Lee SG. Liver transplantation. Gut Liver, 2009,3(3):145-165.
2. Robinson M, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. Cell Mol Immunol, 2016,13,267-276. <https://doi.org/10.1038/cmi.2016.3>
3. Adams DH, Ju C, Ramaiah SK, et al. Mechanisms of immune-mediated liver injury. Toxicol Sci, 2010,115(2),307-321.
4. Tiegs G, Lohse AW. Immune tolerance: what is unique about the liver. J Autoimmun, 2010,34(1),1-6.
5. Ciner AT, Jones K, Muschel RJ, et al. The unique immune microenvironment of liver metastases: Challenges and opportunities. Semin Cancer Biol, 2021,71:143-156.
6. Pruvot FR, Navarro F, Janin A, et al. Characterization, quantification, and localization of passenger T lymphocytes and NK cells in human liver before transplantation. Transpl Int, 1995,8,273-279.
7. Freitas-Lopes MA, Mafra K, David BA, et al. Differential Location and Distribution of Hepatic Immune Cells. Cells, 2017,6(4),48.
8. Doherty DG, O'Farrelly, C. Innate and adaptive lymphoid cells in the human liver. Immunol. Rev, 2000,174,5-20.
9. Drescher HK, Bartsch LM, Weiskirchen S, et al. Intrahepatic TH17/TReg Cells in Homeostasis and Disease-It's All About the Balance. Front Pharmacol, 2020, 11,588436.
10. Oo YH, Banz V, Kavanagh D, et al. CXCR3-dependent recruitment and CCR6-mediated positioning of Th-17 cells in the inflamed liver. J. Hepatol, 2012,57(5), 1044-1051.
11. Horst AK, Neumann K, Diehl L, et al. Modulation of liver tolerance by conventional and nonconventional antigen-presenting cells and regulatory immune cells. Cell Mol Immunol, 2016,13(3),277-92.



12. Tu Z, Bozorgzadeh A, Crispe IN, et al. The activation state of human intrahepatic lymphocytes. *Clin Exp Immunol*, 2007, 149, 186-193.
13. Brempelis KJ, Crispe IN. Infiltrating monocytes in liver injury and repair. *Clin Transl Immunology*, 2016, 5(11), e113.
14. Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology*, 2006, 43(2 Suppl 1), S54-62.
15. Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27, 147-63.
16. Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2011, 345803.
17. Ma L, Zhang H, Hu K, et al. The imbalance between Tregs, Th17 cells and inflammatory cytokines among renal transplant recipients. *BMC Immunology*, 2015, 16, 56.
18. Jhun J, Lee SH, Lee SK, et al. Serial Monitoring of Immune Markers Being Represented Regulatory T Cell/T Helper 17 Cell Ratio: Indicating Tolerance for Tapering Immunosuppression after Liver Transplantation. *Front Immunol*, 2018, 9, 352.
19. Terzieva V, Velikova Ts, Mihova A, et al. The Importance of Regulatory T Cells for the Tolerance Maintaining After Liver Transplantation. *M J Immu*, 2018, 2(1), 007.
20. Wang Y, Zhang M, Liu ZW, et al. The ratio of circulating regulatory T cells (Tregs)/Th17 cells is associated with acute allograft rejection in liver transplantation [retracted in: *PLoS One*, 2019, 14(9), e0222348.
21. Zhou Y, Yang X, Zhang H, et al. The roles of T helper type 17/regulatory T cells in acute rejection after liver transplantation in rats. *Transplantation*, 2015, 99(6), 1126-31.
22. Fábrega E, López-Hoyos M, San Segundo D, et al. Changes in the serum levels of interleukin-17/interleukin-23 during acute rejection in liver transplantation. *Liver Transpl*, 2009, 15(6), 629-33.
23. Botafogo V, et al. Age Distribution of Multiple Functionally Relevant Subsets of CD4+ T Cells in Human Blood Using a Standardized and Validated 14-Color EuroFlow Immune Monitoring Tube. *Front Immunol*, 2020, 11, 166.
24. Terzieva V, Mihova A, Altankova I, et al. The Dynamic Changes in Soluble CD30 and Regulatory T Cells Before and After Solid Organ Transplantations: A Pilot Study. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*, 2019, 38(4), 137-144.
25. Wang K, Song ZL, Wu B, et al. The T-helper cells 17 instead of Tregs play the key role in acute rejection after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*, 2019, 23(3), e13363.
26. Han JW, Joo DJ, Kim JH, et al. Early reduction of regulatory T cells is associated with acute rejection in liver transplantation under tacrolimus-based immunosuppression with basiliximab induction. *Am J Transplant*, 2020, 20(8), 2058-2069.
27. Romano M, Tung SL, Smyth LA, et al. Treg therapy in transplantation: a general overview. *Transpl Int*, 2017, 30(8), 745-753.
28. Ghazal K, Morales O, Barjon C, et al. Early high levels of regulatory T cells and T helper 1 may predict the progression of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2019, 43(3), 273-281.

Адрес за кореспонденция:

Асистент д-р Цветелина Великова, дм
 Лаборатория по клинична имунология
 УМБАЛ "Лозенец"
 ул. Козяк 1
 1407 София
 e-mail: tsvelikova@medfac.mu-sofia.bg
 Orcid No: 0000-0002-0593-1272

Corresponding author:

Assistant-professor Tsvetelina Velikova, MD, PhD
 Laboratory of Clinical Immunology
 University Hospital Lozenetz
 Kozyak 1 str.
 1407 Sofia
 e-mail: tsvelikova@medfac.mu-sofia.bg
 Orcid No: 0000-0002-0593-1272

ФЕМОРОАЦЕТАБУЛАРЕН ИМПИНДЖМЪНТ – ИСТОРИЧЕСКИ ПРЕГЛЕД И ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

А. Николова¹, М. Крупев²

¹Медицински колеж, Тракийски университет – Стара Загора

²Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска“,
Медицински университет – София

Резюме. Фемороацетабуларният импинджмънт (ФАИ) е добре проучен в цял свят и впечатляващ брой научни статии и монографии са публикувани през последните двадесет години от водещи изследователи. Освен това в много страни са създадени специализирани центрове по кинезитерапия, фокусирани изключително върху възстановяването на пациенти с ФАИ, като са постигнати забележителни успехи в дългосрочен план при консервативното лечение на тази група пациенти. В България ФАИ си остава неясен медицински проблем, независимо че засяга значителен брой активни хора в трудоспособна възраст. Често се наблюдава и сред професионалните спортисти. Липсата на адекватни познания по отношение на проявите и симптоматиката, както и липсата на достатъчно литература по темата на български език към настоящия момент, са основните фактори за погрешно диагностициране, което често води до неправилно кинезитерапевтично лечение. Традиционно у нас болките в тазобедрената става автоматично биват приписвани и класифицирани като такива, породени от някаква ненапълно ясна причина или увреждане в лумбалния дял на гръбначния стълб. За да е успешно функционалното възстановяване на тазобедрените стави, е необходимо да бъдем в крак с постиженията в областта, като в същото време имаме широки познания върху опорно-двигателния апарат и факторите, които биха могли да доведат до увреждането му. Целта на настоящата обзорна статия е да постави акцент върху някои от споменатите въпроси като първа крачка към трудната правилна диагностика и кинезитерапията при ФАИ.

Ключови думи: фемороацетабуларен импинджмънт, кинезитерапия, ацетабулум, тазобедрена става

FEMOROACETABULAR IMPINGEMENT – HISTORICAL OVERVIEW AND EPIDEMIOLOGY

A. Nikolova¹, M. Krupev²

¹Medical College, Medical University – Stara Zagora

²Department of Diagnostic Imaging, University Hospital “Aleksandrovska”,
Medical University – Sofia

Abstract. Femoroacetabular Impingement (FAI) has been well-studied worldwide and impressive number of scientific papers and monographs have been published by leading researchers over the past two decades. Furthermore, in many countries, specialized kinesiotherapy centers focused exclusively on recovery of FAI patients were established and remarkable success with good long-term results in conservative treatment of FAI has been achieved. Nevertheless, in Bulgaria FAI still remains unclear as a medical entity although it affects a significant number of active people of working age. It is frequently observed among professional athletes, too. The lack of reliable knowledge regarding manifestations and symptoms and the paucity of scientific publications on the topic in our country are the main factors associated with misdiagnosis which often leads to incorrect or erroneous treatment strategy in kinesiotherapy. Traditionally, in daily practice in Bulgaria hip joint pain is randomly attributed to some unclear reason or injury to the lumbar spine. In order to be successful in rehabilitation and restoration of hip joint function in affected individuals, it is necessary to be up to date with the achievements in the field and, at the same time, to have a broad knowledge of musculoskeletal system and the factors, which could determine its affection. The aim of the present review article is to put an accent on some of the above-mentioned issues as a first author's step ahead to the challenging diagnosis and kinesiotherapy of FAI.

Key words: femoroacetabular impingement, kinesiotherapy, acetabulum, hip joint

ВЪВЕДЕНИЕ

Ретроспекцията има водещо значение за правилното разбиране и развитието на болестта фемороацетабуларен импинджмънт, както и за нейното ефективно лечение. За да проследим последователно проявите при дегенеративните промени, свързани с ФАИ, следва да обърнем поглед назад във времето и да разгледаме първите налични доказателства и заслуги по този проблем на някогашните изследователи през изминалите епохи.

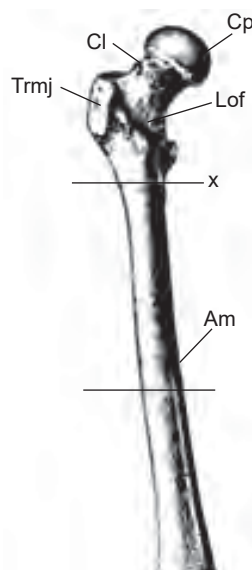
Основополагащи находки за такива открития датират още от 3000 г. пр. н.е. чак до 19-и век. Въпреки оскъдните и почти липсващи литературни данни можем да извлечем немалко сведения за промяна в морфологията на фемороацетабуларните стави, открити при човешки скелети, доказващи деформиращи изменения на ацетабулума. Вероятно научното ниво няма необходимата тежест в наши дни, но остава изключително ценно и автентично доказателство.

Абнормната версия на ацетабулума всъщност за пръв път е поставена в контекст с развитието на ОА на тазобедрената става от Preiser през 1907 г., познато в наши дни като фокално предно припокриване в ретровертния ацетабулум [1].

През 1824 г. немският патолог Adolph William Otto [2], изследвайки патологията на женския пелвис, споделя за „много дълбоко прилежание на бедрените глави спрямо ацетабулума“ начало на т.нар. днес Pincer тип или конфликт с протрузия на ацетабулума.

Ранните патоанатомични открития сочат не само протрузия на ацетабулума, но и изменения по предната страна на бедрената шийка, каквито могат да бъдат наблюдавани при CAM тип конфликт [3].

Първата илюстрация, показваща CAM деформация, е представена от Henle през 1855 г. след установяването на такива белези по ставното лице на бедрената глава и шийка от Poirer.



Фиг. 1. Илюстрация на Henle

В свое научно съобщение от този период Allen (1882 г.) [4] подробно изследва „цервикалната фоса“, където открива фиброкистозни промени, възникващи поради репетитивен костен контакт между главата и шийката на бедрената кост, от една страна, и ацетабулума, от друга [5].

Анатомичните находки, датиращи от този период, имат значителна роля за оформянето на първите сведения за случаи на фемороацетабуларен конфликт още преди 19-и век. Заинтригуващи морфологични аномалии, подобни на тези, описани от Poirer, наскоро бяха открити и при скелет на 5000 г. [6]. При това изследване са били използвани компютърни методи за реконструкция и анализ, разкриващи още по-ясно картината на CAM деформацията. От написаното дотук можем да направим и съответния извод, че фемороацетабуларният конфликт не би следвало да се окачествява като болест на нашето съвремие. Благодарение на все по-широкото навлизане и развитие на модерните съвременни технологии за диагностика в медицината започна да се обръща и особено внимание на деформации от този тип, които вероятно биха се задълбочили поради настоящия начин живот на съвременния човек [7].

Вземайки предвид факта, че ФАИ е клиничен синдром в резултат от аномална тазобедре-

на морфологията, съпроводена с болки, особено при млади индивиди, съвсем оправдано може да бъде определен и като решаващ за развитието на ОА (остеоартроза).

Въпреки сериозната клинична работа в световен мащаб през последните години, целяща да разгърне същината и да насочи към първопричината за развитието на този ставен проблем, патологията все още остава не-напълно изяснена.

Изтъкнати автори като Ganz [8] и Leuning [9] в своите публикации отделят особено внимание, разглеждайки взаимовръзката между фемороацетабуларната анатомия, лабралната и хондрална травма и сформирването на артрозни изменения при „недисплазични стави“. След обстойно изследване на заболяването през 2003 г. то бе именувано от същите автори „Femuroacetabular impingement“. Колективът определя и трите основни вида ФАИ: CAM, Pincer (клещи) и смесен тип.

1. CAM – наблюдава се нарушение в прехода между главата и шийката на бедрената кост.
2. Pincer деформацията представлява „припокриване“ на главата на бедрената кост от ацетабулума.
3. Смесен тип, дължащ се на комбинация от CAM и Pincer деформации [6].

Задълбочените проучвания в тази област сочат обаче, че тези морфологични изменения най-вероятно са в резултат от нетипичен контакт между бедрената кост и ацетабулума по време на движение в ТБС. Така развитата се картина на този синдром може да е първоизточник за появата на хрущялна и лабрална увреда, придружени с болки.

По механичен път с течение на времето тази дегенеративна болест може да увеличи риска от развитие на тазобедрена остеоартроза [10]. Някои специфични заболявания в детска възраст, професионално практикуване на вид спорт или генетични фактори могат също така да бъдат предпоставка за развитие на ФАИ [10, 11].

През изминалите години статистически се установи, че между 10 и 15% от възрастното население страда от ФАИ. За сметка на това обаче би следвало да се обърне сериозно

внимание на процента засегнати деца, занимаващи се активно със спорт, както и атлети, практикуващи високо спортно майсторство, показвайки предизвикващ притеснение резултат от 55% [12].

За да се открие ясно картината на заболяването, най-често това става при проверка на ОД (обем на движение). Изразен ограничен обем на движение, съпроводен с остра болка, се наблюдава при тестване на крайна флексия, аддукция и вътрешна ротация в ТБС [13, 14]. Първоначалното схващане за връзката между болката и ограничения обем на движение се споменава през 1936 г. от Smith-Pedersen, като според него това се дължи на механичен натиск между бедрената шийка и предната част на ацетабуларната вежда.



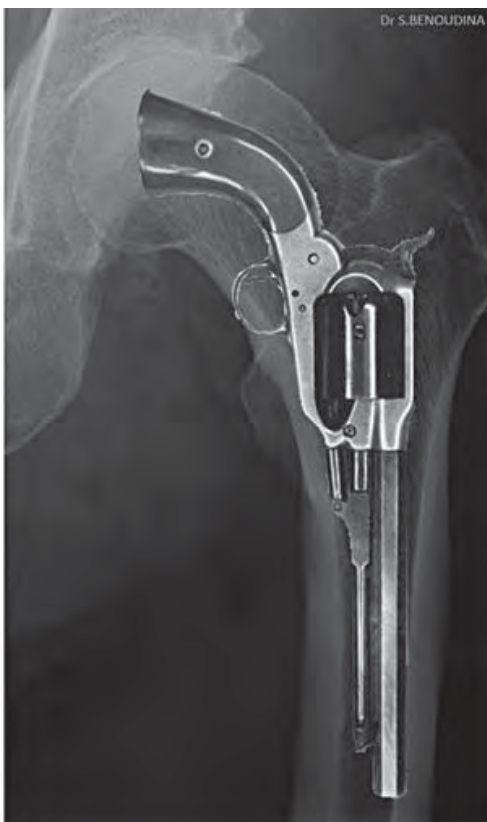
Фиг. 2. Smith-Pedersen

Няколко години по-късно – през 1965 г., първото дефиниране на феморалната патология като основна за развитие на ОА е потвърдена от Murray.

През 80-те години на миналия век се наблюдава голям интерес към промените в ТБС, именно тогава Harri's дефинира аномалия тип „пистолетен захват“ („pistol grip“), или по-точно деформация на прехода между главата и шийката на бедрената кост [15].



Фиг. 3. Dr. William H. Harris



Фиг. 4, 5. Radiopedia.org "Pistol grip"

По негово мнение дори минимална неконгруентност в анатомията на ТБС, болест на Пертес или епифизарна дисплазия биха били предпоставка за идиопатична артроза на по-късен етап [16]. В друга своя публикация

авторът визираща като вероятност и с немалка степен на важност ацетабуларния лабрум и развитието на артроза.

Разглежда „интраацетабуларния лабрум“, като „екстраартикуларна“ структура, като на-

личието ѝ в интраартикуларното пространство би следвало да се приема за абнормна находка [17].

Друг интригуващ факт в проучването на Ferguson [18] отново е лабрумът като вероятна „пречка“ за преминаването на синовиалната течност и поддържането на нормално хидростатично налягане, оттам и влошен контакт между бедрената и ацетабуларно-хрущялната повърхност. При установяване на такъв тип увреда се наблюдават изменения по ставния хрущял на съответното място.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Артрозата на ТБС най-често бива определяна като бавно развиващо се дегенеративно заболяване – „износване и разкъсване“ на ставния хрущял.

Преди ФАИ да бъде трайно установен като диагноза, случаите, представени в специализираните медицински издания, водещи до артроза, се свеждаха до: аваскуларна некроза, ацетабуларна дисплазия, педиатрични заболявания, включително "slipped epiyphysis" и болест на Perthes [19].

Твърдо можем да отбележим, че дори към днешна дата точната информация, отнасяща се до етиологията на болестта, се изчерпва с оскъдни данни.

Редица автори в техните публикации са насочили в повечето случаи вниманието си към причините, обвързани главно със спортно натоварване и често повтарящи се движения в ТБС, но все още лишени от ясна конкретика. За да не бъдем съвсем лаконични и в интерес на читателя, е редно да разгледаме и някои любопитни публикации, свързани с епидемиологичната теория.

Съвкупност от проучвания предлагат генетичния фактор като възможна причина за ФАИ. За съжаление, и там авторите не се обвързват с точни доказателства. В последно време като че ли везните клонят най-вече към теорията за често повтарящи се травми в проксималната част на бедрената кост, и по-точно на физите по време на активния растежен период на индивида.

Нека обаче да се спрем на генетична теория като част от развитието на ОА в проучената достъпна литература.

Там се разисква абнормната морфология на ФАИ, имаща в основата си предиспозиция към остеоартрит. От немаловажно значение е и сравнителното проучване на Takeyama; Nevitt MC et al.; Kim [21, 22, 23], разгледали азиатската популация като група с нисък рисков фактор за първичен ОА. Данните сочат, че разпространението на ОА на ТБС е 5 до 10 пъти повече при бялата раса в сравнение с китайската при пациенти от една и съща възрастова група и пол [21, 23].

В обзора си Van Houcke et al. [24] поддържат тезата, че китайските пациенти и пациентите от бялата раса се различават значително по отношение на анатомията на ТБС.

С помощта на компютърна томография са изследвани 201 пациенти на възраст между 18 и 40 г., където се забелязва, че бялата раса има по-голяма средна стойност на алфа-ъгъла (56°), отколкото китайската раса (50°).

При други подобни научни статии се съобщава за връзка между някои специфични гени и асоциацията им с тазобедрената морфология. Safran et al. [25] изследват определени гени (SNPs), GDF5s, RS143383 и Frizzled rs 288326 при 69 пациенти с ФАИ, от които 47 със смесен тип, 16 с Pincer и 6 с CAM. Конкретните гени са били подбрани поради участието им в развитието на човека, като местонахождението им се свързва с развитието на ОА. Един от тях – GDF5, пряко участва и в хондрогенезата, скелетогенезата и развитието на ставите.

Като заключение на това научно съобщение сякаш за пореден път авторите нямат стабилни доказателства от данни, на които да стъпят, за да обективизират чисто генетичната връзка за развитие на ФАИ, но също така и не отричат генетична такава със синдрома на болестта.

Впечатление прави и друго контролирано проучване от 1052 кавказки жени на възраст до от 65 г., където Baker-Lepain et al. [26] посредством радиографско изследване



характеризират различията във формата на проксималната част на фемура, както дълбочината на ацетабулума и централния ъгъл и неговия ръб.

Стигат до извода, че гените rs 288326 и rs7775, FRZB, SNPs са в тясна взаимовръзка със спецификата и формата на проксималното бедро. Най-вероятно това е и причината, застъпваща се с развитието на ОА. Разяснявайки находката, авторите изразяват мнение, че FRZB е твърде вероятно да има съществена роля при детерминирането на тазобедрената морфология. Sekimoto et al. [27] може би са единствените, които си позволяват да изложат по-настоятелно тезата си и възможността за асоциация на гените с развитието на Pincer лезията. Изследвайки взаимодействието между SNPs от HOX9 гени и покритието на ацетабулума при японците, установяват, че генотипът има значим контакт с ацетабуларното припокриване. Като цяло SNPs от HOX9 е въввлечен при морфогенезата и ацетабуларното покритие и вероятно може да се окачестви като независим рисков фактор при развитие на Pincer тип ФАИ. Макар това изследване да дава по-широка гама от пояснения за връзката на тези гени при сформиранието на ФАИ и ОА, авторите изтъкват необходимостта от още по-задълбочени бъдещи проучвания, целящи по-добро разбиране на тази така сложна връзка. Поради вече установеното превалиране на синдрома при спортисти е необходимо да се спрем и на някои научни обобщения по темата.

За пръв път през 1971 г. Murray и Duncan [28] изнасят информация за висок потенциал от развитие на ФАИ при активни или вече възрастни атлети.

Потвърждава се и три пъти по-голяма вероятност за развитие на „тилт деформация“ при атлети в сравнение с непрактикуващи спорт. Авторите изказват мнение, че форсираната активност по време на растежната фаза би довела до симптоматична деформация тип „Pistol Grip“ и евентуална предиспозиция към артрит [28, 29].

В друго клинично изследване публикуваните резултати сочат, че мъжете, практикуващи спортове, свързани с бягане и скачане, започнали в ранна детска възраст, са изложени на значително по-висок риск от развитие на ОА на ТБС [28, 29, 30].

Все повече доводи показват, че спортове с високо енергийно натоварване при подрастващи атлети са със значителна роля за развитие на CAM деформация [30, 31, 32, 33, 34, 35].

Има разумно основание да се отбележи и рискът от развитие на ФАИ при останалите непрактикуващи спорт хора. В повечето проучвания се вижда доминираща CAM деформация от 9% до 25% при мъже и от 3% до 10% при жени [36, 37, 38, 39, 40].

При рандомизирано изследване чрез ЯМР на 244 мъже без симптоми на средна възраст 19,9 г. CAM тип е открит при 24% от 91% участници в изследването, където лезиите са локализирани в предно-горната част на ацетабулума.

За кратко ще се върнем на CAM деформацията в спорта, за да разгледаме при кои дисциплини е с най-честа проява.

Футбол – Kapron et al. [41] установяват при изследваните футболисти от NCAA Division, че имат поне един показател за CAM или Pincer импинджмънт и при 77% повече от един показател за това. При 77% от играчите има доказан занижен алфа-ъгъл под 50°, а 64% имат намалено пространство между главата и шийката на бедрената кост.

Тези доказателства също биват подкрепени и от ретроспективно изследване на National Football League.

На играчите са направени радиографски изследвания [44, 45], където Nepple et al. [45] съобщават за 107 атлети или 123 ТБС, проследени в периода между 2007 и 2009 г. с ясно изразена картина на персистираща ТБС болка (hip groin pain).

CAM и Pincer се забелязват при 94,3% от изследваните. Смесен тип ФАИ се установява при 68%, следвани от Pincer 22,8% и CAM 9,8%.

Хокей на лед – според Silvis et al. [43] при тези състезатели най-често се идентифицира болка в ТБС.

Колективът изтъква, че елитните хокей играчи, стартирали спортната си кариера още в най-ранна детска възраст, се характеризират с изключително повишен риск от CAM тип деформация, проявяваща се след затваряне на растежните физи.

Следват спортове като баскетбол, волейбол, някои видове танцови и бойни изкуства главно свързани с форсиран често повтарящ се стречинг на лигаментарния апарат около ТБС.

Siebenrock et al. [47] констатира в свое проучване, че откритията за развитие на CAM тип деформации при атлети са свързани с промени при растежните плочици, а не толкова със свръхобразуването на кост.

С фундаментално за диагностиката на болестта значение е и откриването на α -ъгъла през 2001 г. от HP Notzly и неговите колеги [48].

С помощта на α -ъгъла лесно и бързо може да бъде диагностицирана фемороацетабуларна деформация, и то посредством рентгенографска снимка.

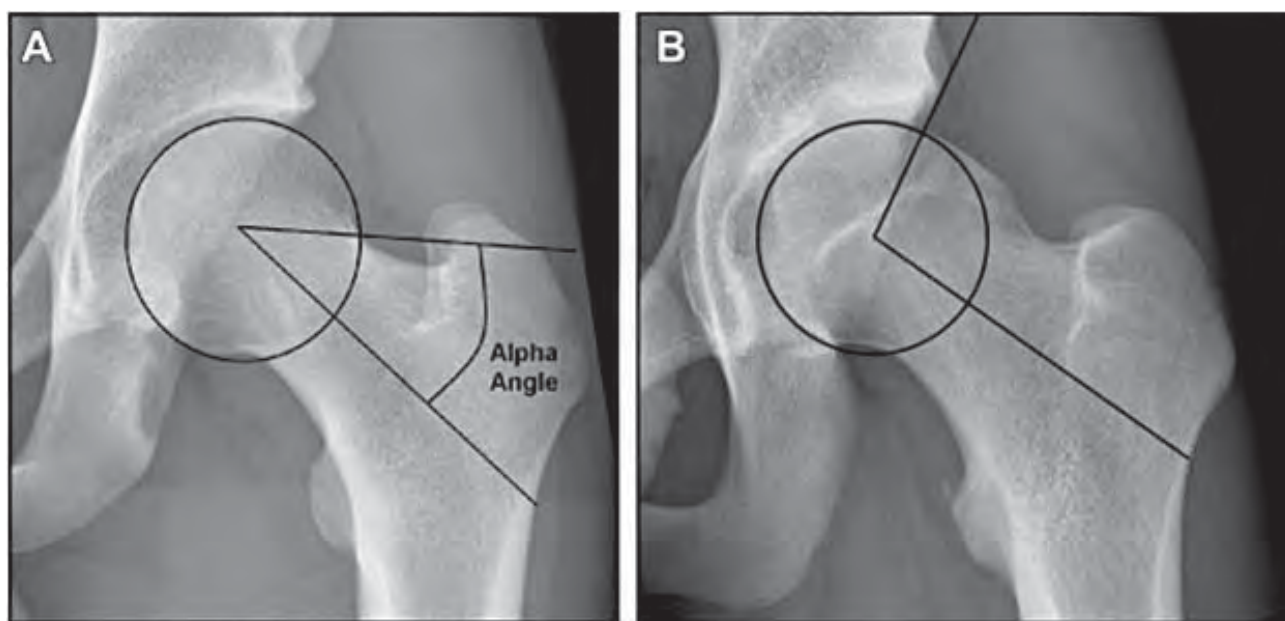
АНАТОМИЯ, КИНЕЗИОЛОГИЯ, ПАТОБИОМЕХАНИКА ПАТОКИНЕЗИОЛОГИЯ, МУСКУЛИ

Кратка анатомия

Тазобедрената става е стабилна става, сформирана от здрава костна, лигаментна и мускулно поддържаща система. Характеризира се като една от най-големите стави в човешкото тяло, както и с широк диапазон от обем на движение.

Кълбовидна по форма, тя свързва бедрената кост с таза. По вид е синовиална става и костите ѝ не са в директен контакт поради наличието на синовиална течност между ставната капсула и ставния хрущял.

Спецификата на синовиалните стави се състои в това, че те се отличават със значително по-голяма подвижност за разлика от фиброзните и хрущялни стави. Тази особеност, за съжаление, е предпоставка да са по-податливи на наранявания, износване и разкъсвания. Костните повърхнини на ставата са покрити със ставен хрущял, който им позволява да се плъзгат една спрямо друга при минимално механично триене по време на движение [50].



Фиг. 6. Алфа-ъгълът определя правилната сфера на главата на бедрената кост.

A – нормален 41° , показващ сферичността на главата на бедрената кост, B – абнормен алфа-ъгъл от 98° , показващ CAM деформация

Ацетабулум – сам по себе си е сформирани от os ileum, os ischium и os pubis. Трите кости съставляват приблизително 1/3 от ацетабулума. Важно е да се отбележи, че тяхното пълно костно завършване се достига едва в средата на второто десетилетие от развитието на човека.

Разположената странично-задно и напред ацетабуларна ямка осигурява мястото на прилежание на бедрената глава. Ставната капсула на ацетабулума е извънредно плътна и стегната. Локализирана е между ацетабуларния ръб и шийката на бедрената кост. В предната си част, там, където се осъществява най-голямо натоварване, ставната капсула е значително по-тънка и по-хлабава (отпусната).

Връзковият апарат, стабилизиращ външно-предния аспект (дял) на капсулата, се състои от илиофеморален, пубофеморален и ишиофеморален лигамент.

Илиофеморалният лигамент има функцията да ограничава екстензията в ТБС и също така може да лимитира ротацията на тазобедрената кост спрямо дългата ѝ ос.

Основното действие на връзковия апарат е да се извърши превенция от ротация на торса при изправено положение, като по този начин се намалява необходимостта от прекомерна мускулна контракция за поддържане на изправена стойка.

Пубофеморалният лигамент действа като ограничаващ абдукцията, екстензията и външната ротация.

Ишиофеморалният лигамент е локализиран повече в задното прилежание в сравнение с другите и основно ограничава вътрешната ротация в ТБС.

Функцията на ацетабуларния лабрум е да подобрява стабилността на ставата и да предпазва костните краища от преждевременно износване. Интересен е и фактът, че има и сходна структура като тази на гленоумералната става, а именно фиброхрущялна [51].

Повърхността на ацетабулума е покрита със ставен хрущял, по-задебелен в периферията и преобладаващ латерално [52].

Бедрена глава

Ставният хрущял, обвиващ главата на бедрената кост, е много плътен в средно-медиална посока и значително по-тънък около периферията. Варирането в хрущялното задебеляване е резултат от различната сила и твърдост в отделните части на бедрената кост [52].

Разликите в механичните свойства на хрущяла на бедрената кост могат пряко да влияят на предаването на напрежението/натоварването от ацетабулума през главата на бедрената кост към шийката на бедрената кост.

Бедрена шийка

Има два ъглови компонента с бедрената кост, които са важни за функционирането на ТБС. Това са ъгълът на инклинация във фронталната равнина и ъгълът на инклинация в трансверзалната равнина. Свободата на движение в ТБС се улеснява допълнително от ъгъла на шийката, изместващ бедрената кост латерално от таза. При повечето възрастни индивиди този ъгъл е около 125°, но може да варира от 90 до 135°.

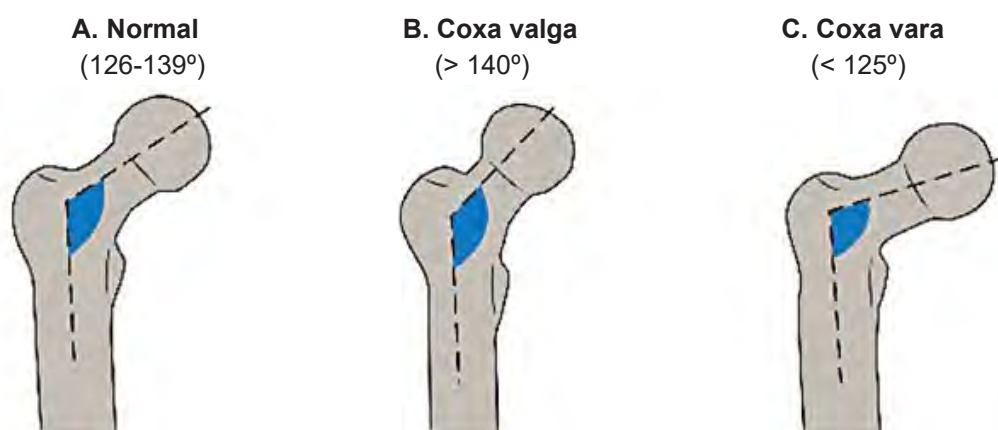
Когато ъгълът надвишава 140°, той се нарича соха valga, а под 125° – соха vara.

Най-големите сили на натоварване на бедрената шийка се осъществяват от контракциите на следните абдукторни мускули: m. gluteus medius, minimus et m. tensor fascia latae.

С напредване на възрастта бедрената шийка претърпява множество дегенеративни промени като изтъняване на кортикалната кост, вследствие на което трабекулите започват постепенно да се резорбират.

Тазобедрената става се отличава и с изключителната си конгруентност.

Дори и най-малкото отклонение на главата на бедрената кост може да наруши синхронна при успоредно и тангенциално движение спрямо повърхността на ставата, вследствие на което върху ставния хрущял се осъществява извънредно голяма компресия [53].



Фиг. 7

Karandji [53] след обстойно изследване на човешкия скелет установява, че при изправена позиция главата на бедрената кост не се припокрива от предно-горния ръб на ацетабулума. Това е резултат от различната повърхностна ориентация на ацетабулума спрямо бедрената глава. Пълната конгруентност на ставата се постига по време на преминаването на таза върху бедрената кост или обратното. И в двата случая може да се постигне максимална конгруентност при около 90° флексия и лека латерална ротация.

КИНЕТИКА И МУСКУЛНИ ГРУПИ НА ТБС

Големите мускулни групи са със специфично значение при генерирането на големи натоварвания в ТБС. Компресията, която се осъществява от мускулите, зависи не само от възпроизведеното натоварване, но също така и от посоката на мускулното действие спрямо повърхността на ставата. По-специално най-голямата компресия по повърхността на ставата се осъществява перпендикулярно на посоката на движение на мускулите.

МУСКУЛИ НА ТБС

Общо 22 мускула извършват движенията в ТБС.

Флексорна група: m. psoas major et minor – има основна роля не само като флексор, но и като стабилизатор на ставата. Проектира се при телата на Th-12 до L-5 и участва при хи-

перекстензия в лумбалната област. M. iliacus има доминираща функция на флексор в ТБС и се залавя за вътрешната повърхност на илиачната кост. M. rectus femoris като част от квадрицепса е единственият мускул, който се залавя за таза. Основно функциониращ като флексор, взема участие и при извършването на външна ротация и абдукция.

Екстензивна група: m. semimembranosus, m. semitendinosus, m. biceps femoris caput longus. Специфичното тук е, че m. biceps femoris има отделна инервация за двете си глави и извършва самостоятелна екстензия в таза, докато в същото време мускулите semimembranosus и semitendinosus биват активни само при екстензия срещу съпротивление. M. gluteus maximus – изключително силен и с интересно смесено действие мускул. При умерени и тежки усилия може да подпомага външната ротация и да извършва абдукция при флектирана ТБС, също и аддукция при абдукционно съпротивление.

Аддукторна група: m. gracilis, m. adductor longus et brevis, m. adductor magnus, m. pectineus.

Най-значителна роля на мускулите от тази група е тяхното активно и пряко участие в походката. Функцията на абдукторите се наблюдава при медиална ротация, извършена от m. adductor magnus и m. adductor longus [55]

Мускулната активност на m. adductor longus се демонстрира и при активна флексия в ТБС [56].

Заслужава да се спомене, че танцьорите и гимнастиците често разкъсват мускулни влакна на този мускул поради характерното му залавно място – пубиса, и то най-вече при извършване на форсиран шпагат при някоя от трите му разновидности.

Абдукторна група: Основен мускул тук е *m. gluteus medius*, стабилизиращ пелвиса във фазата на ходене, а при изразена слабост се наблюдава походка тип “Тренделенбург”.

Останалите мускули, асистирани абдукцията в ТБС, са *m. gluteus maximus*, *m. rectus femoris*, *m. sartorius*, *m. tensor fascia latae*.

Действието на *m. tensor fascia latae* зависи изцяло от вътрешната и външната ротация в ТБС [57]. Абдукторният механизъм на действие, включващ *m. gluteus medius et maximus*, е в пряка зависимост при приплъзването на тазовия ръб спрямо големия трохантер на бедрената кост във фазата на ходене. Мускулите *m. gluteus medius et minimus*, *m. gracilis*, *m. tensor fascia latae*, *m. adductor longus et magnus* също така участват при извършването на вътрешна ротация на бедрената кост [57].

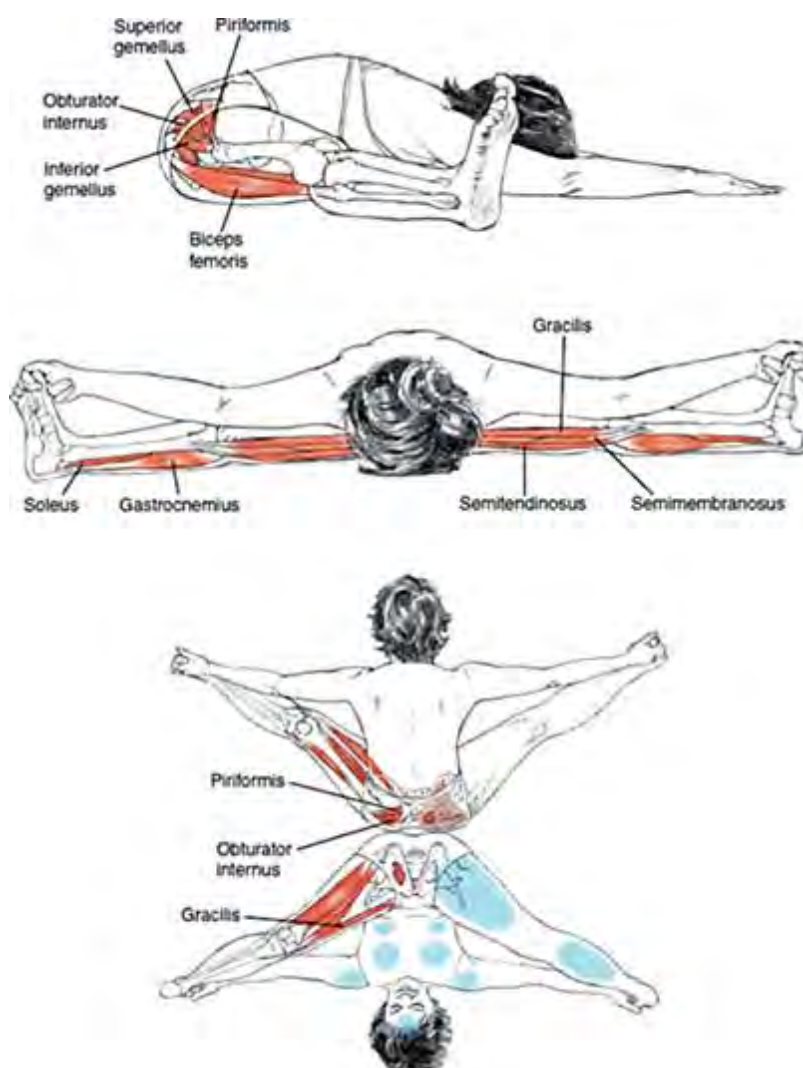
Soderberg в свое проучване посочва мускулите *gluteus medius et minimus* като основни агонисти [58].

Външната ротация в ТБС е функция на част от *m. gluteus maximus* и *rectus femoris* и някои други мускули, основно групирани като външни ротатори: *m. piriformis*, *m. obturator lateralis et medialis*, *m. quadriceps femoris*, като последните два спомагат извършването на абдукция при флексия в таза [59].

Мекотъканните травми в областта на таза са значително по-чести при атлети, отколкото

при незанимаващи се с физическа активност индивиди. Най-много се съобщава за увреди и наранявания, свързани с преразтягане, особено на нервите и мускулите.

Друг фактор, свързващ тази област със suspectни данни за завишен травматизъм, е извършването на екстреман обем на движение, съпроводен с рязка мускулна контракция по време на движения, при които се осъществява внезапно преминаване от едно положение на долните крайници в друго (спортна гимнастика, акробатика, фигурно пързаляне, художествена гимнастика, бойни изкуства) [60].



Фиг. 8

В бойните спортове например при изпълнение на ритане над нивото на гърдите се извършва форсирана флексия и вътрешна ротация на таза, което би могло да доведе до пренапрежение дори разкъсване на вътрешните ротатори.

При конните ездачи, и по-специално танцьорите и гимнастиците, се травмират аддукторните мускулни групи вследствие на репетитивно странично разтваряне на долните крайници.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечението на ФАИ бива няколко вида:

Консервативно – характеризира се основно с няколко фактора: намаляване на двигателната активност, провокираща симптоматиката, поэтапно редуциране на телесното тегло в случай, че има такъв момент, използването на помощни средства за отбременяване на засегнатия крайник/ци, медикаментозна терапия, включваща НСПВС, кинезитерапия в комбинация с балнео- и водолечение. Изборът на неоперативна терапевтична схема зависи от конкретната клинична картина: безсимптомен фемороацетабуларен конфликт, клинично проявен конфликт, усложнен с лабрална лезия или с начална артроза [61, 62].

Артроскопска хирургия – осигурява бързо възстановяване, по-нисък риск от усложнения, по-бързо връщане към нормална физическа активност и спорт, по-добра козметика и не на последно място по-високо

задоволство от страна на пациента [64, 65, 66].

Отворена вътреставна хирургия – при фемороацетабуларни конфликти – хирургичното лечение се изразява в така наречената фемороацетабуларна остеохондропластика. Това е хирургична процедура, която коригира лабралните, костни и хрущялни увреди при заболяването [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зачестяват случаите, при които се установява, че пациенти с ФАИ са били лекувани погрешно в продължение на месеци дори години. В ежедневната практика прави впечатление, че доста рядко се отделя нужното внимание, за да се разгледа обстойно възникналото страдание, което често е и начална фаза на дегенеративни изменения в тазобедрените стави. Разковничето на проблема в повечето случаи остава скрито. След 2000 г. се доказва и утвърди научно обоснованата роля на фемороацетабуларния импинджмънт в първоначалното развитие на артроза на тазобедрената става. Всичко това определя необходимостта от по-детайлно разглеждане и изучаване на проблема. Настоящата статия, акцентирайки върху водещите световни постижения по отношение на ФАИ и основните анатомо-физиологични особености на тазобедрената става, има за цел да даде начален тласък на по-нататъшни разработки в практически и теоретичен план относно този все по-често наблюдаван проблем сред активното население.

Библиография

1. Preiser G. Arthritis of the hip and its relation with abnormal version of the acetabulum. Zeitschr Chirurg. 1907;89:541.
2. Otto AW. Seltene Beobachtungen Zur Anatomie, Physiologie und Pathologie gehörig. 2nd, 1824:19-20.
3. Villotte S. Some remarks about femoroacetabular impingement and osseous non-metric variations of the proximal femur. Bull Mém Soc Anthropol Paris. 2009;95-98.
4. Allen H. A system of human anatomy including its medical and surgical relations, section II: bones and joints. Philadelphia: Henry C. Lea's Sons, 1882:189-193.
5. Leung M, Beck M, Kalhor M et al. Fibrocystic changes at anterosuperior femoral neck: prevalence in hips with femoroacetabular impingement. Radiology. 2005;236(1):237-246.
6. Zurmühle CA, Milella M, Steppacher SD, et al. ArtiFacts: Femoroacetabular Impingement-A New Pathology? Clin Orthop Relat Res. 2017;475(4):973-980.



7. Siebenrock KA, Ferner F, Noble PC, et al. The cam-type deformity of the proximal femur arises in childhood in response to vigorous sporting activity. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(11):3229-3240.
8. Ganz R, Parvizi J, Beck M, et al. Femoroacetabular impingement: a cause for osteoarthritis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 2003(417):112-120.
9. Leunig M, Beaulé PE, Ganz R. The concept of femoroacetabular impingement: current status and future perspectives. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467: 616-22.
10. Mamisch TC, Kim YJ, Richolt JA et al. Femoral morphology due to impingement influences the range of motion in slipped capital femoral epiphysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(3):692-698.
11. Pun S, Kumar D, Lane NE. Review: Femoroacetabular impingement. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:17-27.
12. Sim Y, Horner NS, de Sa D et al. Reporting of non-nip score out-comes following femoroacetabular impingement surgery: a systematic review. *J. Hip Preserv Surg*. 2015;2:224-41.
13. Lee w-Y, Kang C, Hwang D-S et al. Descriptive epidemiology of symptomatic femoroacetabular impingement in young athlete: single center study. *Hip Pelvis* 2016;28:39.
14. Martin RL, Sekiya JK. The interrater reliability of 4 clinical tests used to assess individuals with musculoskeletal hip pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 2008;38:71-7.
15. Harris WH. Etiology of osteoarthritis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1986;213:20-33.
16. Harris WH, Bourne RB, Oh I. Intra-articular acetabular labrum: a possible ethiological factor in certain cases of osteoarthritis of the hip. *J. Bone Joint Surg Am* 1979;61(4):510-514.
17. Atzmon R, Sharfmann ZT, Haviv B et al. Does capsular closure influence patient-reported outcomes in hip arthroscopy for femoroacetabular impingement and labral tear? *J Hip Preserv Surg* 2019;6:199-206.
18. Fergusson SJ. An in vitro Investigation of the acetabular labral seal in hip joint mechanics. *J Biomech* 2003;36(2):171-8.
19. Wylie JD, Kim Y-J. The natural history of femoroacetabular impingement. *J Pediatr Orthop* 2019;39:S28-32.
20. Willberg G. The anatomy and roentgenographic appearance of a normal hip joint. *Acta Chir Scand*.1939;83:7-38.
21. Takeyama A, Naito M, Shiramizu K, et al. Prevalence of femoroacetabular impingement in Asian patients with osteoarthritis of the hip. *Int Orthop* 2009; 33: 1229-32.
22. Nevitt MC, Xu L, Zhang Y, et al. Very low prevalence of hip osteoarthritis among Chinese elderly in Beijing, China, compared with whites in the United States: the Beijing osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1773-9.
23. Kim YH. Relationship between the sphericity of femoral head-acetabulum and the low incidence of primary osteoarthritis of the hip joint in Koreans. *Yonsei Med J* 1989; 30: 280-7.
24. Van Houcke J, Yau WP, Yan CH, et al. Prevalence of radiographic parameters predisposing to femoroacetabular impingement in young asymptomatic chinese and white subjects. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97: 310-7.
25. Safran M, Hariri S, Smith L. Paper 31: Is there a genetic link to FAI: A DNA pilot study of GDF5 and frizzle single nucleotide polymorphisms. *Arthroscopy* 2011; 27: e18.
26. Baker-Lepain JC, Lynch JA, Parimi N, et al. Variant alleles of the Wnt antagonist FRZB are determinants of hip shape and modify the relationship between hip shape and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1457-65.
27. Sekimoto T, Kurogi S, Funamoto T, et al. Possible association of single nucleotide polymorphisms in the 3' untranslated region of HOXB9 with acetabular overcoverage. *Bone Joint Res* 2015; 4: 50-5.
28. Murray RO, Duncan C. Athletic activity in adolescence as an etiological factor in degenerative hip disease. *J Bone Joint Surg Br* 1971; 53: 406-19.
29. Murray RO. The aetiology of primary osteoarthritis of the hip. *Br J Radiol* 1965; 38: 810-24.
30. Takeyama A, Naito M, Shiramizu K, et al. Prevalence of femoroacetabular impingement in Asian patients with osteoarthritis of the hip. *Int Orthop* 2009; 33: 1229-32.
31. Hoaglund FT, Yau AC, Wong WL. Osteoarthritis of the hip and other joints in southern Chinese in Hong Kong. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55: 545-57.
32. Drawer S, Fuller CW. Propensity for osteoarthritis and lower limb joint pain in retired professional soccer players. *Br J Sports Med* 2001; 35: 402-8.
33. Lindberg H, Roos H, Gardsell P. Prevalence of coxarthrosis in former soccer players. 286 players compared with matched controls. *Acta Orthop Scand* 1993; 64: 165-7.
34. Agricola R, Bessems JH, Ginai AZ, et al. The development of Cam-type deformity in adolescent and young male soccer players. *Am J Sports Med* 2012; 40: 1099-106.
35. Gerhardt MB, Romero AA, Silvers HJ, et al. The prevalence of radiographic hip abnormalities in elite soccer players. *Am J Sports Med* 2012; 40: 584-8.
36. Siebenrock KA, Kaschka I, Frauchiger L, et al. Prevalence of cam-type deformity and hip pain in elite ice hockey players before and after the end of growth. *Am J Sports Med* 2013; 41: 2308-13.
37. Philippon MJ, Ho CP, Briggs KK, et al. Prevalence of increased alpha angles as a measure of cam-type femoroacetabular impingement in youth ice hockey players. *Am J Sports Med* 2013; 41: 1357-62.
38. Agricola R, Heijboer MP, Ginai AZ, et al. A cam deformity is gradually acquired during skeletal maturation in adolescent and young male soccer players: a prospective study with minimum 2-year follow-up. *Am J Sports Med* 2014; 42: 798-806.

39. Siebenrock KA, Ferner F, Noble PC, et al. The cam-type deformity of the proximal femur arises in childhood in response to vigorous sporting activity. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469: 3229-40.
40. Gosvig KK, Jacobsen S, Sonne-Holm S, et al. Prevalence of malformations of the hip joint and their relationship to sex, groin pain, and risk of osteoarthritis: a population-based survey. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92: 1162-9.
41. Kapron AL, Anderson AE, Aoki SK, et al. Radiographic prevalence of femoroacetabular impingement in collegiate football players: AAOS Exhibit Selection. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: e111(1-10).
42. Gosvig KK, Jacobsen S, Sonne-Holm S, et al. The prevalence of cam-type deformity of the hip joint: a survey of 4151 subjects of the Copenhagen Osteoarthritis Study. *Acta Radiol* 2008; 49: 436-41.
43. Silvis ML, Mosher TJ, Smetana BS, et al. High prevalence of pelvic and hip magnetic resonance imaging findings in asymptomatic collegiate and professional hockey players. *Am J Sports Med* 2011; 39: 715-21.
44. Reichenbach S, Juni P, Werlen S, et al. Prevalence of cam-type deformity on hip magnetic resonance imaging in young males: a cross-sectional study. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1319-27.
45. Nepple JJ, Brophy RH, Matava MJ, et al. Radiographic findings of femoroacetabular impingement in National Football League Combine athletes undergoing radiographs for previous hip or groin pain. *Arthroscopy* 2012; 28: 1396-403.
46. Larson CM, Sikka RS, Sardelli MC, et al. Increasing alpha angle is predictive of athletic-related "hip" and "groin" pain in collegiate National Football League prospects. *Arthroscopy* 2013; 29: 405-10.
47. Siebenrock KA, Behning A, Mamisch TC, et al. Growth plate alteration precedes cam-type deformity in elite basketball players. *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471: 1084-91.
48. Notzly HP, Wyss YF, Stocklin CH et al. The contour of the femoral head-neck junction as a predictor for the risk of anterior impingement. *J Bone Surg Br.* 2002;84:556-560.
49. Anatomy, Pathology & Treatment of the hip joint) James Walker, August 24, 2020. <https://www.mccormickortho.com/pdf/hip-pain.pdf>
50. Murray Ro. The aethiology of primary osteoarthritis of the hip. *Br J Radiol.* 1965;38:810-824.
51. Kempson et al. 1971. Rushfeld et al. 1979/Biomechanics of the Hip page. 135.
52. Kinesiology and Applied Anatomy/seventh edition, Philip J. Rasch, 1989, section II, Chapter 12, the Hip Joint, Mark D. Grabiner, page. 193, anatomic consideration.) (page. 139 biomechanics of the hip) Basic Biomechanics of the musculoskeletal system, second edition, Margareta Nordin, Victor H. Frankel 1989, Lea&Febiger, Philadelphia, London)
53. Kapandji IA. The Physiology of the joints: Volume Two-Lower Limb. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1970.
54. De Sousa, OM, Vitti, M. Estudio electromiográfico de los músculos adductores largo y mayor (abstract). *Arch Med. Anat* 1966;7:52.
55. Gotto Y, Kumamoto M, Okamoto T. Electromiographic study of the function of the muscles participating in thigh elevation in the various planes. *Res. J. Phys. Ed.* 1974;18:269.
56. Merchant AC. Hip abductor muscle force. *J. Bone Joint Surg.* 1965; 47 A:462.
57. Basmajian JV, De Liuca CJ. Muscles alive 5-th Edition. Ed. Baltimore, Williams&Wilkins, 1985.
58. Soderberg GL. Kinesiology-Application to Pathological Motion, Baltimore, Williams&Wilkins, 1986.
59. Gray H. Anatomy of the Human Body. Edited by C.D. Clemente. Philadelphia, Lea&Febiger, 1985.
60. Miller EH, Benedict FE. Stretch of the femoral nerve in a dancer – a case report. *J. Bone Joint Surg.* 1986;67A,2:315.
61. Тивчев Н, Тивчев П, Антонов Б. Консервативно лечение, Фемуроацетабуларни конфликти, стр. 59 глава 6, София, 2019.
62. Йорданов ЙП. Информираното съгласие в медицинската практика днес – основни етични и нормативни аспекти. *Сестринско дело* 2014;46(2):33-40.
63. Вулджев М, Мазнейков Хр. Артроскопска хирургия при фемуроацетабуларни конфликти, Фемуроацетабуларни конфликти, стр. 71. глава 7, София, 2019.
64. Yordanov YP, Shef A, Lasso JM, Pérez, Cano R. History of plastic surgery. *Asklepios vol. VII (XXVII)*, 2013(2): 19-28.
65. Yordanov YP. Development of Microsurgery. *Asklepios vol. IX (XXVIII)*, 2014(1): 47-52.
66. Тивчев Н. Отворена вътреставна хирургия при фемуроацетабуларни конфликти, Фемуроацетабуларни конфликти, стр. 94, глава 8, София, 2019.

Адрес за кореспонденция:

Ана Николова, дм

e-mail: anaweb@icloud.com

Corresponding author:

Ana Nikolova, PhD

e-mail: anaweb@icloud.com



КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ВЪНШНА ЕНДОМЕТРИОЗА В ОПЕРАТИВЕН ЦИКАТРИКС

Ст. Г. Иванов, В. Г. Велев
МБАЛ „Здраве“ – Велинград

Резюме. В съобщението е описан рядък случай на външна ендометриоза от двама автори – хирург и патолог. В клиниката при 35-годишна жена е намерено туморно образуване в стар, постоперативен цикатрикс в долната част на корема, по срединната линия, чието естество не е било предварително изяснено. След екстирпация на лезията тя е изпратена за изследване в Патоморфологичната лаборатория на болницата, където е диагностициран видът на патологичния процес. Случаят се представя като успешно разрешен, при тясното сътрудничество между хирург и патолог, а също и като полезен пример за диференциална диагноза на подобни лезии.

Ключови думи: ендометриоза – външна/вътрешна, цикатрикс, туморна формация, ендометриални жлези, ендометриална строма

CLINICAL CASE OF EXTERNAL ENDOMETRIOSIS IN POSTOPERATIVE SCAR

S. G. Ivanov, V. G. Velev
Hospital “Zdrave” – Velingrad

Abstract. A rare case of external endometriosis is described by two authors – surgeon and pathologist. There has been found a tumor formation in postoperative scar of low abdomen, which nature has not been identified at first. Extirpation of the lesion was performed and the latter was sent to Pathological laboratory for evaluation. There, the diagnosis of the tumor mass was defined as “External endometriosis in postoperative scar”. This report represented a successfully solved clinical case, due to closely collaboration between surgeon and pathologist as well, as useful example for differential diagnosis of similar lesions.

Key words: endometriosis – external/internal, scar (cicatrix), tumor formation, endometrial glands, endometrial stroma

Касае се за жена на 35 години, постъпила в Хирургично отделение на МБАЛ „Здраве“, гр. Велинград (ИЗ № 1532) по повод на гадене, повишена до 38 °C температура и силни болки в долния етаж на корема, в областта на стар оперативен цикатрикс. От анамнезата се разкрива, че преди години е направено цезарово сечение, след което раната се възпалила и дълго време „изхвърляла конци“. На същото място се появило окръглено образуване, което постепенно нараствало. Преди 3 години е направена и лапароскопска кистовариектомия вдясно.

При физикалното изследване в долния етаж на корема се установили вторично заздравял оперативен цикатрикс и болезнена подутина с твърдо-еластична консистенция, с размери 10/12 cm. Формацията била добре ограничена от околните тъкани, със слаба подвижност. Извършена е оперативна интервенция – екстирпация на тумора, който обхващал в дълбочина тъканите до париеталния перитонеум, без да прониква в коремната кухина. Материалът е изпратен в Патоморфологична лаборатория на болницата за хистологично изследване със следната клинична диагноза:

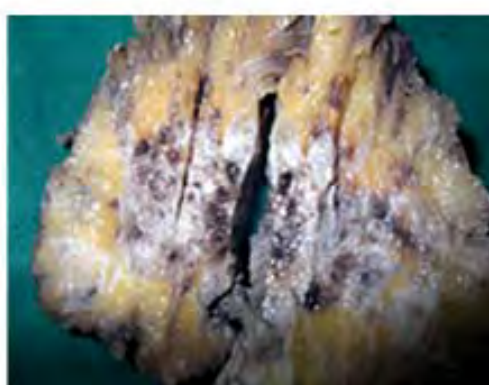
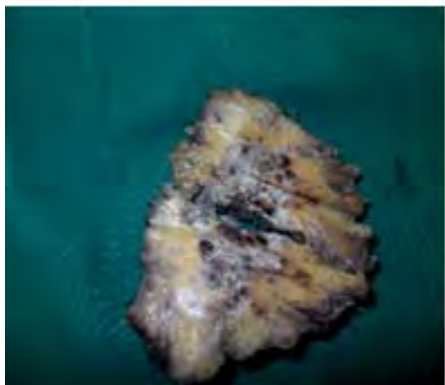
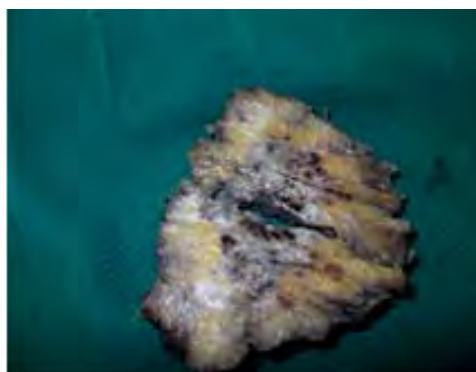
„Формация в областта на стар, постоперативен цикатрикс“.

При пускането на материала в лабораторията се извърши първоначален оглед на същия и се направиха напречни срези. Находката беше описана така: „Сиво-кафеникава безформена туморна маса, с пъстри участъци в нея, като мастна и мускулна тъкан; в средата се намира фиброзна цикатриксна тъкан, а около нея – множество червено-кафеникави огнища, наподобяващи хеморагии“ (виж снимки).

Препаратите бяха оцветени с хемалаун-еозин и наблюдавани на малко и средно увеличение. Резултатът от микроскопското изследване (Б113/2021 г.) е следният: „Сред цикатриксната фиброзна и мастната тъкан се намират характерни острови с пролиферация на ендометриални жлези, съдържащи секрет и кръв, по-малките са с по-висок епител, кистичните – с приплеснат епител; около тях ги заобикаля ендометриална строма“, а крайната диагноза гласи: „Касае се за екстраутеринна (външна) ендометриоза, развила се в стар, постоперативен цикатрикс“.

КРАТКА ЛИТЕРАТУРНА СПРАВКА И ОБСЪЖДАНЕ

С понятието ендометриоза се означават разрастванията на ендометриална тъкан извън нормалното ѝ място, т. е. извън вътрешната повърхност на маточното тяло. По същество ендометриозата не е истински тумор, а представлява хиперплазия на ендометриума, но на нетипично място. От друга страна, по някои клинично-морфологични особености ендометриозата показва известно сходство с неоплазмите – образуване на обемни разраствания със солиден или кистозен характер, инфилтрация в околни тъкани, хиперплазия на отдалечени от ендометриума локуси. Различават се 2 вида ендометриоза: вътрешна и външна. При вътрешната форма хиперплазията на ендометриална тъкан е в областта на миометриума. При външната форма, за какъвто случай се касае настоящото съобщение, ендометриозните огнища се развиват на разстояние от маточното тяло, дисконтинуирано, без директна връзка с нормалния ендометриум. Най-честите локализации





са: яйчниците, дъгласовото пространство, сакро-утеринните връзки, маточната тръба, влагалищната стена, тазовите лимфни възли и цикатриксите на коремната стена. Макроскопски по-леко изразените форми на ендометриоза се изявяват с множество тъмночервени възелчета, с диаметър 1-2 mm. Хистологичният им строеж отговаря на нормални ендометриални жлези, заобиколени от ендометриална строма. Понякога жлезите показват фазови изменения, а по време на бременност стромата може да претърпи децидуални промени. По-силно изразените форми на външна ендометриоза, особено в яйчниците, се характеризират с по-големи и по-дълбоко разположени кистозни кухини, изпълнени с гъста тъмнокафява, или катраненоподобна стара кръв. Подобни кисти се означават като “шоколадови” кисти.

Генезата на външната ендометриоза не е напълно изяснена, за нея съществуват две теории: трансплатационна и метапластична. Първата е най-вероятната при ендометриозата на следоперативните цикатрикси, но тя не може да обясни екстраперитонеалните ог-

нища (напр. в пъпа). Метапластичната хипотеза приема, че от целомния (ембрионалния) ендотел произлизат редица зрели тъкани, вкл. и ендометриума. Допуска се, че същият ендотел (или резидуални клетки от него) може да се диференцира на по-късен етап от живота на индивида в посока на ендометриална тъкан, но извън маточната лигавица. Тази теория обяснява задоволително както интраперитонеалната, така и екстраперитонеалната ендометриоза [1].

Документираният от нас казус цели да илюстрира именно такава външна ендометриоза, в цикатрикс на коремната стена от направена предишна операция – родоразрешаване чрез цезарово сечение. Целта е да се покаже нагледно как изглежда подобен вид патология, на макро- и микроскопско ниво, за да се има предвид в диференциалнодиагностично отношение при лезиите на коремната стена. За ендометриоза в цикатрикс трябва да се мисли, когато е налице такъв тип „туморна“ лезия, пациентът е жена, на възраст между 30 и 40 години и с анамнеза за предхождащи гинекологични или други оперативни интервенции.

Библиография

1. Гинекология. Под редакцията на проф. д-р Ил. Щъркалев. Медицина и физкултура, София 1978, 197-201.
2. Налбански А. Ендометриоза.
3. Иванов А. Ендометриоза – симптоми и диагноза, 2018.
4. Ендометриоза. МБАЛ Надежда, 2019.
5. Ендометриоза – BG Medic.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Вельо Г. Велев
Патологична лаборатория
МБАЛ „Здраве“
Велинград
GSM: 0889723379
e-mail: hemimont60@abv.bg

Address for correspondence:

Velyo G. Velevev, MD
Pathological laboratory
Hospital “Zdrave”
Velingrad
GSM: 0889723379
e-mail: hemimont60@abv.bg



ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

Приемат се за публикуване: оригинални статии, обзори, клинични случаи, реферати, рецензии, кратки научни съобщения (писма до редактора и др.). Първите три жанра са обект на **рецензиране** (със стандартизирани формуляри), а останалите подлежат на експертна преценка от страна на редколегията.

Кореспондиращият автор посочва свои данни за контакт (електронен адрес, по желание – пощенски адрес и телефон) и **декларира, че материалът не е публикуван досега**, освен като резюме на съобщение, изнесено на научна проява, и не е предложен за публикация другаде. Авторите носят отговорност за съдържанието на публикациите. Представените материали и описанията в тях изследвания следва да съответстват на утвърдените **етични стандарти** относно провеждането на клинични и/или експериментални проучвания с хора (декларация от Хелзинки) и опитни животни. Не трябва да се споменават пациенти с техните имена, инициали или да се предоставя снимков материал, на който те могат да бъдат разпознати. Съблюдава се стриктното спазване на авторското право – текстове с над 10% дословно повторение на чужда публикация се връщат за преработка.

Обем (приблизителен) на предлаганите публикации:

Вид публикация	Брой думи в основния текст	Брой думи в резюмето	Брой референции
Оригинална статия	2500-5000	200-300	30
Обзор	3000-6000	100-200	50
Клиничен случай	1000-3000	100-200	20
Кратко научно съобщение, реферат, рецензия	500-1000	–	10

Приемат се файлове на програма MS Word. Няма специфични изисквания за размер и вид на шрифта, разстояние между редовете, полета и друго оформление.

Всяка статия започва със заглавие (без съкращения), имена на авторите (без посочване на академични и други титли), тяхната месторабота, обозначена с цифров индекс, резюме в посочения обем, ключови думи. На **английски език** се превеждат заглавието, резюмето, ключовите думи, местоработата, а имената на авторите се транскрибират.

В **резюмето** на всяка оригинална статия се посочват: цел и обект на изследването, основни данни за методиката, резултати и изводи. Резюметата към другите видове статии включват кратка информация без обособена структура. **Ключовите думи** за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични думи или кратки словосъчетания, общоприети в конкретната област на познание.

Оригиналните научни статии имат задължително обособени раздели: „Въведение“, което включва цел на изследването, „Материал и методи“, „Резултати“, „Обсъждане“ и „Изводи/Заклучение“. Могат да бъдат добавени „Благодарности“ (към лица или институции, които са допринесли интелектуално или са оказали техническа, материална или финансова помощ и др.). **Обзорите** обикновено включват „Въведение“, тематични подраздели и „Заклучение/изводи“. **Клиничните случаи** съдържат „Въведение“, „Описание на клиничния случай“, „Обсъждане“ и „Изводи“. **Кратките научни жанрове** следват приблизително структурата на оригиналната статия. **Писмата до редактора** обсъждат критично научен проблем, нерешен към момента, или дискутират друга публикация.

Цитиранията на **библиографските източници** в текста се обозначават с цифри в квадратни скоби по реда на появата им. **Библиографията** се подрежда по реда на поява на източниците в текста. Изписването на всеки източник е на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин (Ванкувър стил):

– Статии: Автор(и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том (volumen), номер на книгата (брой) в скоби, страници (от-до). *Пример: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– Публикации от сборник: Автор(и). Заглавие. В: (за латиница In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– Книги: Автор(и). Заглавие. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Шейтанов Й. Системни васкулити. С., Мед. и физк., 2019, 8-11.*

– При цитиране на *електронни публикации*, ползвани от интернет, към авторите и заглавието се добавя и линк към публикацията заедно с датата, на която тя е била достъпна.

Ако авторите са до трима, се изписват фамилията, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише „и др.“ (за латиница – „et al.“). *Настойчиво се препоръчва цитирането (познаването) и на български източници.*

Илюстративният материал (таблицы, фигури, снимки) се поставя на съответните места в текста със заглавия и легенди на български език. Заглавията на фигурите не трябва да са включени в изображението. Необходимо е снимките да бъдат с добро качество (поне 300 dpi) и подходящ формат (.jpg, .tif, .png). Таблиците трябва да бъдат предоставени във формат, който може да се редактира, а не като изображения.

Използваните в текста специфични **съкращения** се въвеждат в скоби при първата поява на цялото наименование.

Материалите се изпращат на e-mail: на главния редактор (bbogov@gmail.com), или на научния секретар (krasteva_r@yahoo.com).



НАНОТЕХНОЛОГИЯ

ActivSILVER[®] **Ag⁺** **ECOsilver[®]**

Professional

NEW

ДОКАЗАНО СИГУРНО СРЕДСТВО СРЕЩУ ВЪТРЕБОЛНИЧНИ ИНФЕКЦИИ



БИОЦИД С ПРОДЪЛЖАВАЩО ДЕЙСТВИЕ ПОВЕЧЕ ОТ 30 ДНИ СЛЕД ЕДНОКРАТНО НАНАСЯНЕ



ИНОВАТИВЕН МЕТОД „ЗАМЪГЛЯВАНЕ“ ЗА 100% ДЕЗИНФИЦИРАНЕ НА ПОВЪРХНОСТИТЕ
ОТ ВСИЧКИ СТРАНИ ПОСРЕДСТВОМ УЛТРАЗВУКОВА 3D МЕМБРАННА ТЕХНОЛОГИЯ



СПЕСТЯВА СРЕДСТВА И ЧАСОВЕ ЧОВЕШКИ ТРУД



ДЕЙСТВА
30
ДНИ

**БИОЦИД
С НАЙ-НИСКА
ЦЕНА
НА БЪЛГАРСКИ ПАЗАР**

АктивСилвър/ЕкоСилвър Професионал е преминал изследвания в **Националния център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ)** – гр. София, доказващи неговата ефективност и най-вече дълготрайност на действие върху бактериални и гъбични шамове и получи разрешително от МЗ №3159-1/28.05.2021 г.



Авторитетно научно списание **Biochemical and Biophysical Research Communication** и научен сайт www.sciencedirect.com в поредица от свои публикации от 2020 и 2021 г представиха неоспорими данни относно ефективността на наносреброто при разпространението на covid-19, като биоцид, който има „мошен антивирусен ефект на сребърните наночастици върху SARS-CoV-2“.



**АБСОЛЮТНО
ЕКОЛОГИЧЕН ПРОДУКТ ЗА
ПРОФЕСИОНАЛНА
УПОТРЕБА**



НЕ Е ТОКСИЧЕН



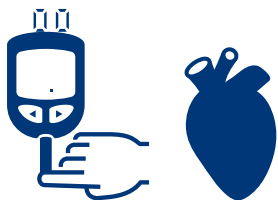
НЕ Е ПОЖАРООПАСЕН



INTER BUSINESS 91

За контакти:
„Интер Бизнес 91“ ЕООД
Тел.: 02 944 63 63
office@interbusiness-bg.com
www.interbusiness-bg.com

Затлъстяването е хронично заболяване, което изисква продължително лечение^{1,2,3}

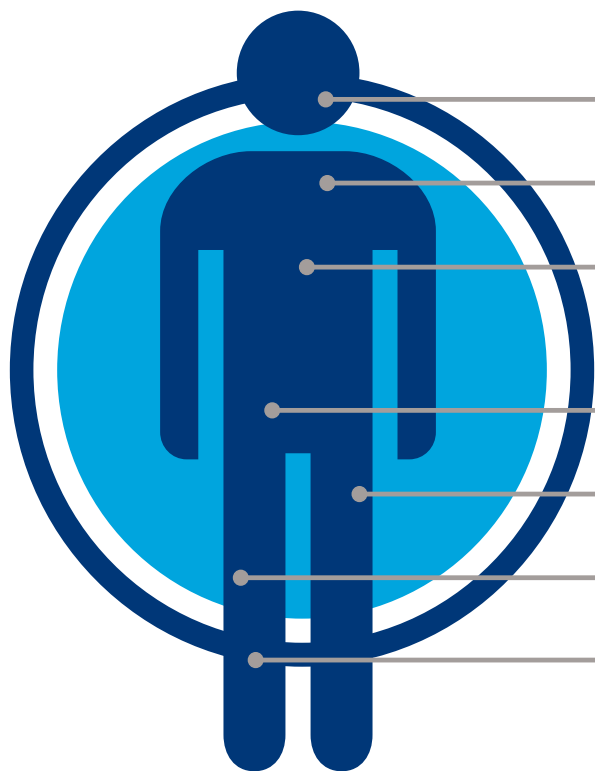


Затлъстяването е резултат от взаимодействие между факторите на околната среда и наследствените биологични фактори.⁴



Редукцията на телесното тегло с 5% или повече води до намаляване на усложненията и по-добро здраве.⁵⁻¹⁰

Над 195 усложнения се свързват със затлъстяването¹¹



Сънна апнея

Дислипидемия

Сърдечносъдова болест

- Мозъчен инсулт
- Артериална хипертония
- Сърдечна недостатъчност

Жлъчнокаменна болест

ЗД тип 2*

Злокачествени заболявания

Остеоартроза

*ЗД тип 2 - захарен диабет тип 2

1. Mechanick JJ, Garber AJ, Handelsman Y, Garvey WT. American Association of Clinical Endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine. *Endocr Pract.* 2012;18(5):642-648. 2. Allison DB, Downey M, Atkinson RL, et al. Obesity as a disease: a white paper on evidence and arguments commissioned by the Council of the Obesity Society. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(6):1161-1177. 3. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 pt B):2985-3023. 4. Qi L, Cho YA. Gene-environment interaction and obesity. *Nutr Rev.* 2008;66(12):684-694. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00128. 5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; for the Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403. 6. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1481-1486. 7. Riddle DL, Stratford PW. Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(1):15-22. 8. Tuomilehto H, Seppa J, Uusitupa M, et al. The impact of weight reduction in the prevention of obstructive sleep apnea: an explanatory analysis of a 5-year observational follow-up trial. *Sleep Med.* 2014;15(3):329-335. 9. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, et al; for the Sleep AHEAD Research Group of the Look AHEAD Research Group. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med.* 2009;169(17):1619-1626. 10. Warkentin LM, Das D, Majumdar SR, Johnson JA, Padwal RS. The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev.* 2014;15(3):169-182. 11. Yuen MM, Kahan S, Kaplan LM, et al. Poster T-P-3166: a systematic review and evaluation of current evidence reveals 195 obesity-associated disorders. Poster presented at the 34th Annual Scientific Meeting of the Obesity Society, October 31-November 4, 2016; New Orleans, LA.

Реф. номер: BG220800002

За повече информация: Ново Нордиск Фарма ЕАД, гр.София,лк.1407, ул."Златен пор"20, тел. (02) 962 74 71/72

променяме обеситетата

